FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année : 1971

N 49

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'état)

URGENCES METABOLIQUES CHEZ LE DIABETIQUE

A PROPOS DE 40 CAS

par

Jean - François HERON

INTERNE DE L'HOPITAL DE CAEN

Né le 21 Février 1946 *à* VITRY SUR SEINE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 2 JUIL. 1971

PRESIDENT : M. le Professeur VALLA

Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438

Imprimé à Caen par A.C.E.M.C. Polycopie

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Par délibération en date du 29 Mars 1969, La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

FACULTE DE MEDECINE DE CAEN

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

PROFESSEURS

MM.	PORIN	Clinique médicale A
	BONNET	Clinique obstétricale
	GUIBE	Clinique Chirurgicale A
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Séméiologie
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS AGREGES

MM.	BRION	Psychiâtrie
	DAVERNE	Electro-radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	EVRARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire.
	FABRE	Physiologie
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Médecine générale et Médecine expérimentale
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GUIHARD	Médecine générale
	IZARD	Histologie et embryologie
	LEVY	Gynécologie et obstétrique
	LOYAU	Rhumatologie
	MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologi
	MORIN	Neurologie
	POILPRE	Psychiâtrie
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	THERET	Histologie et embryologie
	VENEZIA	Pédiâtrie

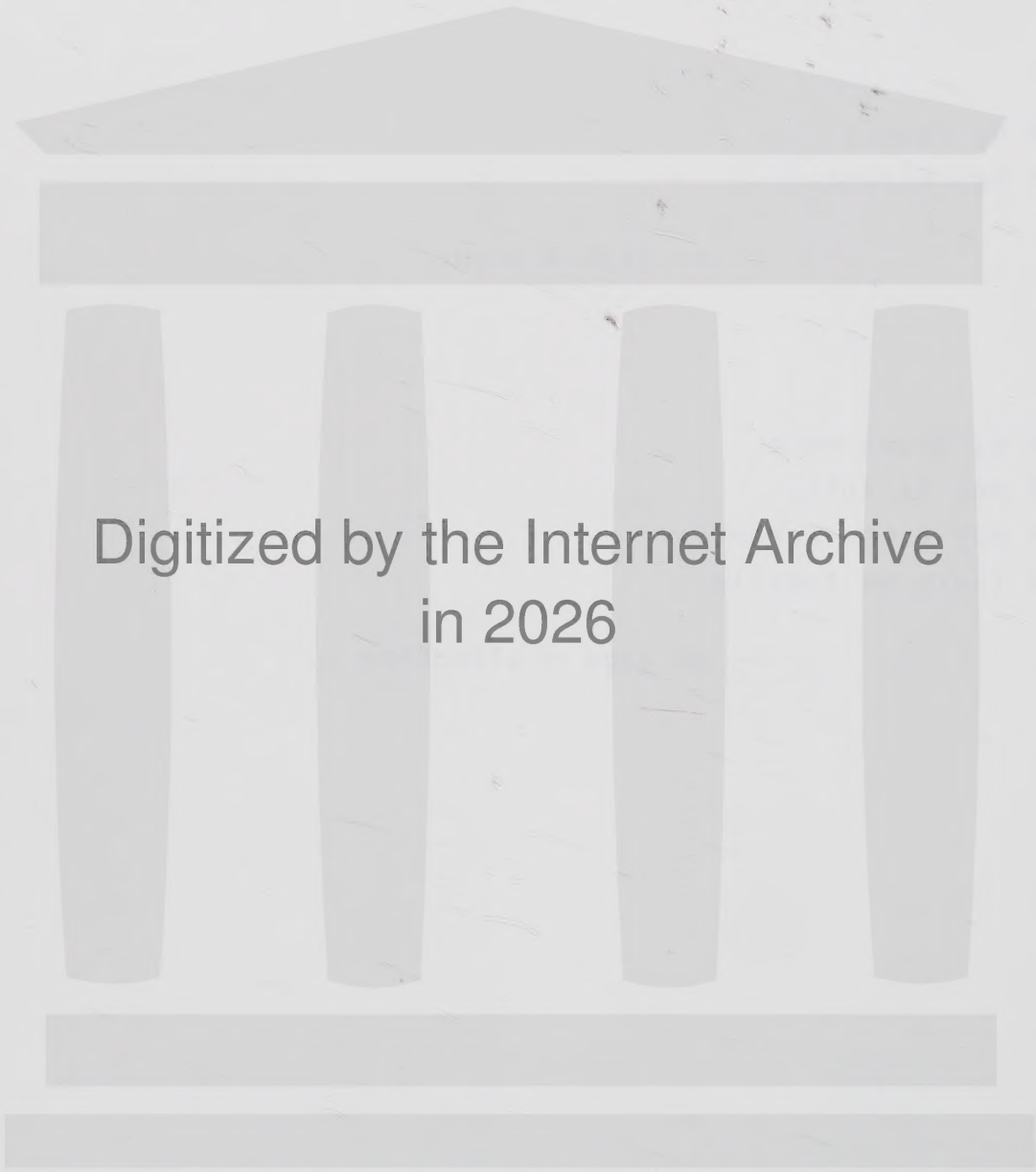
-:-:-:-:-

A ma Femme,
A mes Enfants,

en gage d'amour.

A ma Grand-Mère,
A mes Parents,
A mes Beaux-Parents,
A toute ma famille,

en gage d'affection.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542709_0009

A Monsieur le Professeur André VALLA,

qui m'a fait l'honneur de bien vouloir guider ce travail, en reconnaissance pour tout ce qu'il m'a appris, au cours de l'année passée dans son service au C.H.U. de CAEN

Son expérience clinique, son souci constant pour l'homme malade, resteront pour moi des guides sûrs.

A Monsieur le Docteur Jacques L'HIRONDEL,

sous la direction bienveillante duquel j'ai eu l'honneur de travailler dans son service
son sens clinique avisé,
sa joie constante et sa délicatesse
sont pour moi un exemple

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur OLIVIER,
Monsieur le Professeur FOUCAULT,
Monsieur le Professeur LACROIX,
Monsieur le Professeur DAVERNE.

A Monsieur le Professeur LEMENAGER,

A Monsieur le Professeur LOYAU,

A Monsieur le Professeur BEUVE-MERY,

en témoignage de reconnaissance.

Je tiens à remercier ici

Monsieur le Professeur PORIN,

Monsieur le Professeur LACROIX,

Monsieur le Professeur LEMENAGER,

qui ont bien voulu nous faire part de l'observation de trois de leurs malades.

A Monsieur le Docteur J. Cl. VERWAERDE,

A Monsieur le Docteur A. TANGUY,

qui m'ont appris beaucoup.

A mes Collègues de l'Internat,

A tous mes Amis.

INTRODUCTION

L'hospitalisation d'un diabétique est rarement nécessaire tant qu'il s'agit d'instituer un régime, de mettre en route un traitement par l'Insuline ou les hypoglycémiants oraux, ou de dépister d'éventuelles complications dégénératives.

Par contre, cette hospitalisation devient impérieuse et urgente quand surviennent certaines complications métaboliques, tel que le coma acido-cétosique ou le coma hyperosmolaire.

Quarante observations de ces désordres métaboliques ont été observées en 5 ans dans le service des Docteurs L'HIRONDEL et VALLA, et sont à l'origine du travail qui suit.

ACIDO – CETOSE

Comment présenter le travail que voici ?

Doit-on dire qu'il s'agit d'une étude statistique des données tant cliniques que biologiques, concernant les grands désordres métaboliques bien connus, survenant chez le diabétique ? ce serait bien ridicule et insignifiant pour des séries aussi réduites que 35 cas pour l'acido-cétose diabétique, 4 cas pour l'hyperosmolarité comatigène.

Doit-on parler de réflexions physiopathogéniques à propos de ces troubles ? Celà ne seraient que redites et répétition car elles ne s'appuieraient sur aucun fait nouveau, tant biologique que clinique, mis en évidence dans le service des Drs L'hirondel et Valla. Tel n'est pas le but de ceux qui ont conduit la réanimation, tout préoccupés qu'ils étaient de sa bonne marche, dans des conditions presque toujours "artisanales".

Doit-on parler alors de l'expérience d'un service de diabétologie, et prétendre qu'il ne s'agit que du simple récit de ce qui est fait au C.H.U. de Caen ? L'intérêt ne serait pas bien grand.

En fait, dans ce qui suit, sont étudiés successivement les 4 grands désordres métaboliques comatigènes typiques du diabète

L'un d'eux, le coma hypoglycémique n'a pas retenu l'attention ; en effet, rencontrer sa séeiologie clinique particulière, c'est en faire le diagnostic , et instituer le traitement immédiat.La "résurrection miraculeuse" obtenue par l'injection de sérum glucosé hypertonique n'a pas de quoi fournir matière à une longue dissertation.

Un second type, le coma par acidose lactique, ne sera pas développé dans ce travail, de façon aussi importante, que la curiosité qui l'entoure actuellement, aurait pu le faire souhaiter. Il n'y a pas eu de pareil cas en 5 ans au C.H.U. de Caen, du moins pas de cas prouvés par une lactacidémie augmentée.

Le troisième type de coma, le coma hyperosmolaire sera étudié à propos de 4 cas

rencontrés au C.H.U. Il ne pourrait être question de faire une étude statistique à propos de si peu de cas, et quelques points particuliers seront seulement relevés.

L'étude de l'acido-cétose diabétique constitue la plus grande partie de ce travail. A propos de chaque donnée clinique, biologique ou thérapeutique, seront discutées les diverses explications physiopathogéniques proposées, et les thérapeutiques qui en découlent. Si les conclusions de ces discussions recoupent le plus souvent des données bien connues, elles permettent de mieux approfondir la compréhension du trouble profond créé par la carence en Insuline.

On voit donc que l'optique de l'étude est différente suivant le désordre biologique concerné.

RAPPEL PHYSIOPATHOGENIQUE

Un court rappel physiopathogénique est indispensable : il permettra d'étudier à fond les données fournies par la biologie, au moyen d'examens simples.

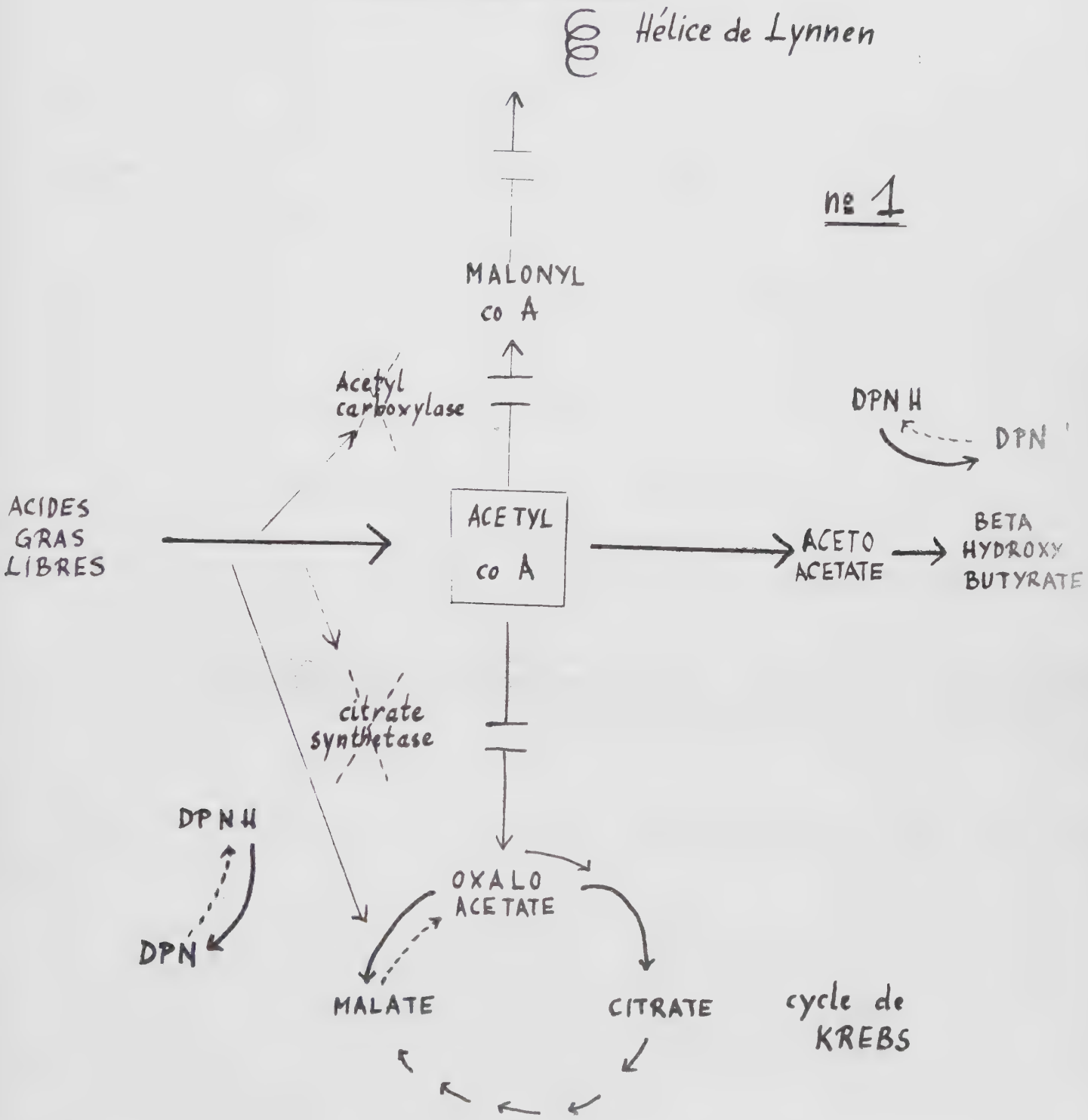
L'acido-cétose diabétique est le résultat de la carence en Insuline. Or, à part les cellules cérébrales et hépatiques, toutes les autres ont besoin de l'Insuline pour faire pénétrer le glucose dans la cellule. Cette carence retentit sur les trois métabolismes : glucidique, lipidique et protidique.

Tout d'abord, il va se produire une accumulation du glucose dans l'espace extracellulaire, contribuant ainsi pour une part à créer l'hyperglycémie. Au niveau du foie, la carence en Insuline joue un rôle important : elle est responsable :

- d'une diminution de la synthèse en glycogène
- d'une augmentation de la glycogénolyse
- d'une augmentation de la néoglucogénèse,

tous facteurs qui ont tendance à provoquer une hyperglycémie ; en outre, l'hypercortisolisme (peut-être déclenché par la glycopénie cellulaire) renforce cette déviation du métabolisme glycogénique.

CETOGENESE


Hélice de Lynnen
n° 1
MALONYL
co A
Acetyl
carboxylase
DPN H
DPN
ACIDES
GRAS
LIBRES
ACETYL
co A
ACETO
ACETATE
BETA
HYDROXY
BUTYRATE
citrate
synthetase
DPN H
DPN
OXALO
ACETATE
MALATE
CITRATE
cycle de
KREBS

Le rôle de l'Insuline sur le métabolisme lipidique est tout aussi important. Elle a un rôle inhibiteur sur la lipase cellulaire ; sa carence, ainsi que la présence accrue d'hormone somatotrope et de cortisol, entraînent une augmentation de la lipolyse périphérique. Il en résulte, au niveau du foie, une augmentation d'apport d'acides gras libres ; ceux-ci sont dégradés grâce à la beta-oxydation jusqu'au stade d'acétyl-coenzyme-A. Il s'agit d'un carrefour métabolique important, mais cet acétyl-coenzyme-A ne peut rentrer dans le cycle de Krebs par association avec l'oxaloacétate pour former le citrate, car la-citrate-synthétase est inhibée par le palmityl-co-A (c'est-à-dire l'apport excessif d'acides gras libres).

De même, l'acétyl-co-A ne peut effectuer la remontée anabolique lipidique de l'hélice de Lynnen, en raison de l'inhibition de l'acétyl-carboxylase, constatée expérimentalement. En outre, si du malonyl-co-A pouvait se former, il ne pourrait aboutir à la synthèse d'acides gras, par inhibition allostérique des acides gras libres à longue chaîne, présents en excès.

Enfin, l'oxydation des acides gras entraîne une modification des potentiels d'oxydo-réduction, avec diminution du rapport DPNH / DPN ; il s'ensuit une modification des réactions catalysées par les enzymes DPN-dépendants, notamment la transformation du malate en oxalo-acétate

Ces quatre inhibitions ne laissent qu'une voie libre : la formation d'acéto-acétate par condensation de deux acétyl-co-A ; l'excès de DPNH explique bien qu'il y ait facilement formation d'acide beta-hydroxy-butyrique.

Toutes ces manifestations de la carence en Insuline ont été schématisées dans le tableau n° 1, qui figure à la page suivante

Ces corps cétoniques produits en excès ne sont pas des métabolites terminaux comme l'urée : ils sont réutilisés dans le foie lui-même, dans le muscle où, en l'absence de glucose, ils représentent un apport énergétique considérable. Au niveau cellulaire, pourrait se produire une activation de l'acéto-acétate par le co-A, permettant sa réintégration dans le métabolisme intermédiaire ; de plus, trois acéto-acétates pourraient se condenser en deux citrates, et "faire tourner" de façon

autonome le cycle de Krebs.

Cette utilisation métabolique est importante, réalisant si besoin, la moitié du métabolisme énergétique ; en outre, à la différence du glucose, l'utilisation des corps cétoniques ne serait pas perturbée par l'acidose, même sévère.

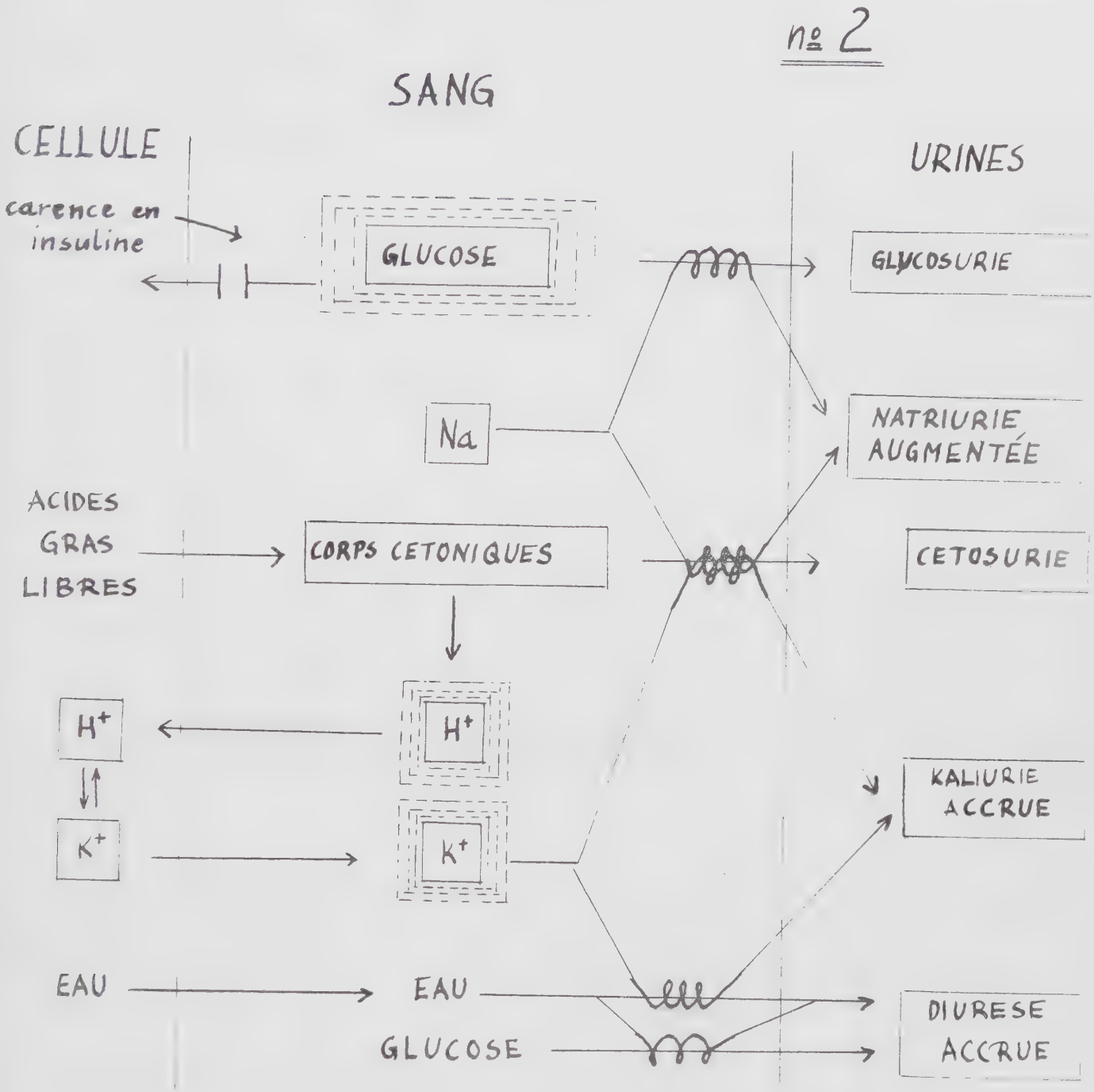
L'action protidique de l'Insuline est anabolisante. Il y a diminution de l'anabolisme protidique en cas de carence insulinique ; en outre, il y a augmentation du catabolisme comme au cours de tout jeûne, avec formation accrue d'ammoniaque, transformée en urée au niveau du foie, et dégradation des acides nucléïques, ponsable d'une uricémie souvent élevée.

L'accumulation de substances acides (acides cétoniques) et de glucose dans le plasma va être responsable des troubles métaboliques rencontrés.

Les corps cétoniques réalisant une acidose métabolique, les bicarbonates se transforment en gaz carbonique évacué par les poumons, et le rythme respiratoire s'accroit. Les reins fabriquent au maximum des bicarbonates pour essayer de lutter contre cette aggression d'acides. Malgré cela, le pH commence à baisser de façon progressive. La correction du pH fait aussi appel au secteur intra-cellulaire, avec l'entrée des ions H^+ dans la cellule, et une neutralisation par les tampons intra-cellulaires ; de ce fait, se crée une sortie d'ions K^+ et une entrée d'ions Cl^- et Na^+. Au sein des cellules, les principaux tampons sont par exemple : l'hémoglobine des hématies et la myoglobine des muscles. L'acidose est responsable d'une fuite cellulaire du potassium très importante, d'une hyperkaliémie notable ; cette hyperkaliémie est aussi le fait d'un catabolisme protidique accru de la glycogénolyse.

L'hyperglycémie va être responsable d'une diurèse osmotique considérable avec perte de sodium et de potassium, ces dernières fuites rénales étant accrues par la présence de corps cétoniques qui ne peuvent pratiquement être éliminés que sous forme de sels. Les vomissements, la diarrhée, un hypercortisolisme net peuvent encore accroître le déficit électrolytique (cf. schéma n° 2 page suivante).

FUITE ELECTROLYTIQUE AU COURS DE L'ACIDO-CETOSE



Mais, tous ces troubles surviennent de façon simultanée, ce qui explique la divergence apparente des résultats.

ETUDE CLINIQUE

PRESENTATION DE LA SERIE

Les 35 cas présentés, rencontrés de 1965 à 1971, ont été retenus en fonction de critères bien définis :

- perturbations cliniques importantes
- glycosurie massive
- cétose urinaire considérable

ces trois signes cliniques très simples ont amené l'interne de garde à poser le diagnostic d'acido-cétose décompensée et ont entraîné de sa part des prescriptions d'examens et de thérapeutiques à peu près standardisées, formant un tout assez homogène.

Il est difficile, et sans doute bien arbitraire, de séparer le coma du pré-coma sur une valeur de réserve alcaline inférieure ou supérieure à 30 volumes, ne serait-ce qu'en raison des marges d'erreur assez importantes de cette mesure. En outre, la poussée diabétique qui se décompense évolue d'une seule traite et nous la saisissons à un temps "t" caractérisé par des constantes biologiques indiquant très approximativement l'étape franchie. Toute systématisation paraît aléatoire : chaque malade, chaque poussée cétosique pour un même malade garde une physionomie particulière.

Enfin, l'expression de "coma diabétique" est bien impropre puisqu'elle revient parfois à parler de malades en "coma diabétique" entrant dans le service hospitalier sur leurs jambes ; il vaut mieux employer l'expression "d'acido-cétose diabétique, qu'on qualifiera de décompensée ou de compensée suivant des critères définis par chaque auteur.

Etudions maintenant les élements constitutifs de cette série de malades : le tableau n° 3 en montre tout d'abord la composition. Cette série concerne en fait 13 malades dont 9 n'ont fait qu'une seule poussée d'acido-cétose grave. Sur si peu d'observations, il est inutile de faire de statistique quant à la répartition en fonction du sexe, de l'âge et de la date d'apparition par rapport à la découverte du diabète.

tableau n° 3

Eléments constitutifs de la série de 35 cas d'acido-cétose.

numéro du dossier	Nom	Prénom	Age	date de l'épisode
1	LEG...	Georges	47 ans	12.03.68
2	LEG...	Georges	43 ans	19.04.64
3	BOU...	Michel	?	26.10.70
4	CHAU...	Jean	36 ans	31.12.70
5	CHAU...	Jean	35 ans	30.12.69
6	CHAU...	Jean	35 ans	29.09.69
7	REN...	René	38 ans	23.12.67
8	LEC...	Francis	25 ans	11.03.69
9	THAU...	Francine	35 ans	31.08.67
10	THAU...	Francine	35 ans	15.05.67
11	THAU...	Francine	36 ans	08.07.68
12	THAU...	Francine	36 ans	18.02.68
13	THAU...	Francine	37 ans	30.03.69
14	THAU...	Francine	38 ans	30.09.70
15	THAU...	Francine	38 ans	30.08.70
16	THAU...	Francine	38 ans	21.09.70
17	THAU...	Francine	38 ans	05.10.70
18	THAU...	Francine	38 ans	15.05.70
19	THAU...	Francine	37 ans	12.05.69
20	GAS...	Yvonne	75 ans	31.12.69
21	GAS...	Yvonne	75 ans	18.07.69
22	GAS...	Yvonne	74 ans	01.07.68
23	GAS...	Yvonne	74 ans	08.06.68
24	GAS...	Yvonne	74 ans	24.10.68
25	GAS...	Yvonne	74 ans	17.11.68
26	GAS...	Yvonne	74 ans	02.08.68
27	GAS...	Yvonne	76 ans	21.06.70
28	GAS...	Yvonne	76 ans	12.01.70
29	GAS...	Yvonne	76 ans	18.01.70
30	ZOL...	Annick	24 ans	15.04.69
31	HAM...	Philomène	83 ans	18.04.71
32	BUC...	Pauline	57 ans	04.04.71
33	BIG...	Hélène	30 ans	01.02.69
34	LEM...	Annick	34 ans	31.01.69
35	MOR...	M. Hélène	20 ans	12.02.71

Cependant, deux cas méritent de retenir l'attention car l'épisode acido-cétosique fut révélateur du diabète :

- Mme HAM... Philomène, hospitalisée pour la première fois de sa vie et qui, à 83 ans, n'avait jamais consulté un médecin
- Mme BUC... Pauline, hospitalisée dans le service du Pr. LEMENAGER, à 57 ans, également pour la première fois de sa vie, pour une acido-cétose révélatrice d'un diabète, avec forte hyperosmolarité.

Ces deux observations montrent, s'il en était besoin, qu'il ne faut pas toujours compter sur les antécédents pour faire le diagnostic d'acido-cétose décompensée.

CIRCONSTANCES DECLENCHANTES

Les tableaux n° 4 et 5 permettent de se faire une opinion des circonstances déclenchantes de la poussée acido-cétosique ; la classification des étiologies est inspirée des tableaux figurant dans les travaux de :

- DEROT, TCHOBROUTSKY, 1963 (38)
- ASSAN, DEROT, 1969 (2)
- PLAUCHU, POUSSET, 1970 (37)

qui portent sur un nombre bien plus important de cas.

Le tableau n° 4 étudie les circonstances déclenchantes cas par cas.

— dans 7 cas, l'infection était la cause déclenchante du déséquilibre

. une fois, il s'agissait d'une infection dentaire
. une fois, d'une angine
. une fois, d'un épisode pulmonaire
. une fois d'un épisode diarrhéïque infectieux
. une fois, d'une infection urinaire
. une fois, d'une infection vaginale sévère
. une fois, enfin, la cause n est pas précisée mais, un traitement antibiotique réduit la fièvre trouvée à l'entrée

— dans 3 cas, une lésion organique existait

. deux fois, chirurgicale (gangrène du pied et fracture de la jambe)
. une fois, médicale, (infarctus du myocarde)

Dans de nombreux cas, une simple cétose a conduit à des erreurs d'interprétation :

— dans 5 cas, des vomissements sont survenus :

. deux fois, ils ont entraîné l'arrêt de l'insulinothérapie

. trois fois, ils n'ont pas entraîné d'arrêt de l'insulinothérapie ; par contre, ils n'ont pas poussé à entraîner une augmentation des doses et, dans un cas, l'hospitalisation a été retardée par le médecin, contre l'avis de la malade, celui-ci croyant à une simple "crise de foie"!

— dans 1 cas, une fatigue si importante n'a pas permis à la malade de faire sa piqûre comme elle le voulait ; il s'agissait en outre de sa période menstruelle

— dans 5 cas, pour des motifs divers : l'insulinothérapie a été cessée.

Très souvent, la mauvaise surveillance du diabète est à l'origine de la poussée d'acido-cétose : on pourrait presque dire que tous les épisodes rencontrés dans cette série soient tributaires de cette négligence. Cependant, 7 fois, la mauvaise surveillance paraît imputable directement.

Dans les causes psychiques, causes déclenchantes, on pourrait classer de nombreux cas puisque deux malades notamment, Mlle THAU... Francine et Mme GAS... Yvonne font des cétoses après des disputes avec l'entourage. Cependant, deux fois, ces causes paraissent être plus directement responsable avec, en particulier une fois, la nécessité de mettre la malade dans un service de neuro-psychiâtrie. Il faudrait ajouter les causes sociales, puisque Mr CHAU... Jean vit seul dans une cabane isolée, sans feu et, n'importe quel petit fait prend alors une importance très grave, en particulier, deux fois, il fut admis grâce à ses voisins qui le trouvèrent chez lui dans le coma depuis un temps indéterminé.

Six fois, la cause n'est pas très précise : dans deux cas au moins, il semble que le coefficient intellectuel des sujets (THAU... Francine et CHAU... Jean), leurs troubles du caractère fréquents puissent être mis en cause au moins partiellement mais non totalement cependant car le plus souvent, ces sujets surveillent assez bien leur diabète. Dans les quatre autres cas, concernant Mme GAS... Yvonne, ses épisodes sont étonnants car la surveillance et les injections d'Insuline ne sont pas faites par la malade mais par une infirmière, régulièrement et tous les jours,

et le diabète paraît bien instable. En fait, dans ces 6 cas, il semble bien aussi qu'une meilleure surveillance et une meilleure compréhension éviteraient ces acido-cétoses.

Enfin, quatre fois, aucun renseignement étiologique précis ne permet de se faire une opinion.

Tableau n° 4

Circonstances déclenchantes

Circonstances	numéros des cas	Total	Pourcentage
Infection	n° 1,2,4,5,7, 30 & 34	7 cas	20 %
Chirurgie	n° 3, 29	2 cas	6 %
Cause cardiaque	n° 28	1 cas	3 %
Vomissements :			
- arrêt de l'Insuline	n° 12,13	2 cas	6 %
- sans arrêt d'Insuline	n° 23,21,34	3 cas	9 %
Fatigue importante	n° 19	1 cas	3 %
Arrêt Insuline : motifs divers	n° 4,8,9,17,25	5 cas	14 %
Mauvaise surveillance	n° 6,7,11,18,10 30,31	7 cas	20 %
Diabète instable ou difficile	n° 6,10,20,22, 25,26	6 cas	17 %
Causes psychiques	n° 16,14	2 cas	6 %
Cause non précisée	n° 24,27,15,33	4 cas	11 %
Acidocétose révélatrice	n° 31,32	2 cas	6 %

En comparaison avec les autres statistiques, une grande similitude apparaît, comme le montre le tableau n° 5. Une différence notable apparaît : il n'y a pas eu d'acido-cétose grave provoquée par les grossesses ; dans le service, en effet, les diabétiques sont hospitalisées de très bonne heure, au cours de leur gestation de façon à surveiller de près leur diabète et leur grossesse, cela n'empêchant malheureusement pas certains accidents pour le foetus. A noter aussi une différence quant à la rubrique "instabilité et difficulté à équilibrer le diabète" ; en fait, cette rubrique se trouve sûrement amplifiée et une partie des cas seraient à ranger sous le thème : troubles psychiques.

Tableau n° 5

Circonstances déclenchantes :

Comparaison avec les autres statistiques

C A U S E S	CHU Caen		DEROT		ASSAN		PLAUCHU		Total	
Cas	35 cas		107 cas		123 cas		80 cas		345 cas	
Erreur :										
traitement	12	30%	20	19%	20	16%	34	42%	86	25%
diététique	6	17%	19	17%	16	13%	21	26%	62	18%
Infections	7	20%	13	12%	45	36%	14	17%	81	24%
Lésions organiques	3	9%	7	6,5%	21	17%	7	9%	38	11%
Grossesse	0	0%	3	3%	15	12%	7	9%	25	7%
Instabilité Difficulté	6	17 %	11	10%	2	2%	0	0%	19	6%
Facteur psychique	2	6%	8	7%	19	15%	10	13%	39	11%
Cause non précisée	4	11%	24	22%	0	0%	6	8%	34	10%

Etudions maintenant les signes cliniques qui ont poussé l'interne de garde à poser le diagnostic d'acido-cétose grave.

LE COMA

N'est pas présent dans tous les cas. Il est de plus d'intensité très variable.

- le coma est très profond, dans deux cas (cas n° 4 et 5), s'accompagnant même dans un cas d'une raideur généralisée et de la nuque ayant conduit à faire une ponction lombaire qui élimina toute affection méningée, ainsi que d'une hypothermie à 32° qui régressera progressivement, cachant une infection sévère avec fièvre à 40° par la suite.

- le coma est assez profond dans 4 cas (n° 3, 26, 28, 20) mais, le malade réagit aux incitations.

- il s'accompagne d'obnubilation plus ou moins importante, dans sept cas (N° 1, 6, 13, 23, 26, 30, 31), avec parfois des périodes d'agitation.

- le malade est agité de façon très importante, dans cinq cas (cas n° 14, 15, 16, 17, 35), en proie à une soif atroce ; il n'existe pas une véritable obnubilation. La réanimation par voie veineuse est très difficile, nécessitant de repiquer le malade souvent ; en outre, dans quelques cas, on est obligé de recourir à quelques sédatifs légers.

- aucune notion de coma n'est retrouvée, dans les autres cas (c'est-à-dire pour le cas n° 18).

Un cas (Mme GAS... : cas n° 21) présente la particularité d'associer une acido-cétose importante avec un coma hypoglycémique très rapidement constitué. Arrivée aux Admissions en coma calme, sans les signes classiques de coma hypoglycémique et avec une glycosurie et une acétonurie importantes (et glycémie à 2,31 g) ; elle reste dans le coma pendant deux heures. Ce coma se transforme petit à petit car, deux heures plus tard, 60 cc. de glucosé à 30 % réveilleront la malade. L'explication en est que, n'ayant pas mangé depuis la veille, elle avait déséquilibré son diabète mais, l'Insuline-retard (Rapitard) injectée le matin, tout en ne corrigeant pas la cétose, a fini par provoquer une hypoglycémie. L'attitude prudente de l'Inter-

ne de garde a protégé la malade d'une hypoglycémie plus sévère qu'aurait entraîné la prescription systématique d'Insuline sur la simple analyse d'urine.

Au total, sur 35 cas, 13 fois, est noté un coma ou une obnubilation notable (37 %), 5 fois une agitation importante (14 %) En comparaison avec les autres statistiques :

DEROT 1963 : 37 % des cas
ASSAN 1969 : 43,5 % des cas
PLAUCHU 1970 : 42 % des cas

on voit une grande similitude.

Quelle est l'explication de cette perte de connaissance ?

Les corps cétoniques ne sont pas eux-memes toxiques Il n y a pas de corrélation nette entre le taux des corps cétoniques dans le sang et l'importance du coma ; si le cerveau ne peut utiliser les corps cétoniques à des fins énergétiques, la quantité de glucose perfusée au niveau du cerveau, le débit sanguin est élevé (plutôt augmenté) même en cas de collapsus périphérique important (1) et la circulation rétinienne est toujours normale. Cependant, KETTY a montré que la quantité d'oxygène consommée par le cerveau est moins importante que normalement.

Ce serait l acidose qui serait responsable de cette perturbation, en perturbant l'utilisation intra-cellumaire du glucose. Cependant, tout le monde connaît des cas d'acidoses métaboliques intenses avec une conscience conservée.

En réalité, il faut raisonner avec le pH du L C.R directement en contact avec les cellules nerveuses. C'est le mérite de POSNER et PLUM (15) d'avoir mesuré le pH du L.C.R. au cours d'acidoses métaboliques et d'avoir prouvé la relation étroite entre l'acidose du L.C.R. et l'inconscience. Dans leur étude, ils montrent que le pH normal du L.C.R. est 7,31 $\pm$ 0,02 (donc plus acide que le pH sanguin, qu'une acidose aux alentours de 7,25 du L.C.R. entraîne un état d'obnubilation légère, que lorsque l'acidose descend à un taux de 7,20, le malade est stuporeux, presque comateux, que le coma survient pour un taux inférieur à 7,15.

Ils montrent surtout que les relations entre le pH sanguin et le pH méningé. Le pH du L.C.R. dépend lui aussi d'une équation de HASSELBACH - HANDERSON, donc

de la relation : gaz carbonique - bicarbonates : mais alors que dans le sang, les bicarbonates sont sans cesse fabriqués par le rein, ils ne passent la barrière hémato-méningée que grâce à un phénomène actif ; par contre, le gaz carbonique diffuse de façon rapide dans les deux sens.

Ainsi, l'acidose respiratoire résultant d'un accroissement du CO_2 dissous entraîne rapidement une acidose méningée et des troubles cérébraux avec augmentation rapide de la pCO_2 du L.C.R. et moins importante des bicarbonates. Par contre, l'acidose métabolique par aggression d'acide avec chute des bicarbonates se traduit pour le L.C.R. par un taux normal voire bas de la pCO_2 (hyperpnée compensatrice), un taux normal ou abaissé des bicarbonates ; d'où, pour des acidoses métaboliques sévères, le pH méningé ne varie que très peu.

Deux facteurs sont capables de modifier le pH méningé au cours de l'acidose métabolique :

1) la longueur du trouble, quand le taux des acides aggresseurs finit par déborder la R.A. méningée et dans ce cas, le retour à la conscience sera assez long, car le retour à un taux de bicarbonates méningés normal sera long à obtenir.
2) les troubles respiratoires associés, qui entraînaient une acidose mixte, et donc toxique. Ses auteurs montrent en outre qu'il n'y a pas de relation entre le pH du L.C.R. et l'hyper ou l'hypoventilation ; pour eux, la compensation respiratoire paraît en rapport avec la pCO_2 sanguine.

Enfin, la correction rapide de l'acidose sanguine pourrait entraîner une hypoventilation relative, avec augmentation relative de la pCO_2 qui, transmise directement au L.C.R. entraînerait une acidification secondaire du liquide méningé et une perte de connaissance paradoxale lors de la correction du trouble métabolique. Ils citent le cas de deux de leurs malades tombés secondairement dans le coma ; il n'a pas été observé de tels faits dans le service, sauf peut-être une fois où la malade semi-consciente à son admission serait devenue moins consciente ensuite, mais elle ne reçut que 500 cc de sérum bicarbonaté dans les trois premières heures.

Au total, le coma n'est pas obligatoirement présent même pour des désordres très importants ; il est en relation avec le pH du L.C.R. ou des cellules cérébrales,

pH induit par le pH sanguin. Mais, on ne sait pas bien pourquoi un tel abaissement du pH peut entraîner un état comateux.

LES VOMISSEMENTS

Les vomissements constituent un des signes fondamentaux de l'acido-cétose diabétique ; le mécanisme de déclenchement de ces vomissements est mal élucidé :

- Est-ce la cétose qui est responsable ? ou du moins un certain taux de corps cétoniques sanguins. Cependant, dans le jeûn, on observe aussi une cétose sans vomissements,
- S'agit-il de troubles en relation avec l'acidose ?
- S'agit-il de troubles en relation avec une urée sanguine augmentée ?
- S'agit-il d'une conséquence de la kaliopénie cellulaire ?

Dans le tableau n° 6, sont notés cas par cas : l'importance des vomissements estimés de (+) à (+++) suivant leur quantité apparente (la mesure des vomissements est une chose rarement faite), leur durée. Sur ce tableau, on a noté en outre les réserves alcalines de départ, le temps de la correction de cette réserve alcaline au chiffre de 40 volumes, l'urée de départ, la durée de la cétose. A ce tableau concernant les vomissements proprement dits, sont joints les cas à fortes nausées, pouvant être considérés comme un équivalent mineur des vomissements.

Les vomissements sont présentés dans 19 cas sur 35, soit dans 54 % des cas ; on trouve des nausées dans 6 cas supplémentaires, soit 17 % des cas. Si on compare avec les statistiques données plus haut comme référence, on constate une certaine similitude :

DEROT	1963	(38)	:	16 %
ASSAN	1969	(2)	:	52 %
PLAUCHU	1970	(37)	:	70 % des cas

En comparant la présence des vomissements et les réserves alcalines de départ,

constate une certaine relation :

parmi les 18 cas à réserve alcaline inférieure à 30 volumes,

15 fois : les vomissements sont présents

1 fois : il n'y a pas de renseignement précis et on ne peut dire s'il y a vraiment relation (cas n° 24)

1 fois : il est noté qu'il n'y avait pas de vomissements ; du reste, la malade boit 1500 cc d'eau dans les trois premières heures

parmi les 17 cas à réserve alcaline supérieure à 30 volumes,

3 fois : existent des vomissements

5 fois : des nausées

Les vomissements sont donc un signe traduisant la gravité de la poussée de cétose.

La lecture du tableau n° 6 ne permet pas de conclure que la rapidité de la correction de l'acidose entraîne une cessation plus rapide des vomissements. Si on considère le temps nécessaire pour que la réserve alcaline remonte à 40 volumes, on ne note aucune relation : les vomissements ont parfois cessé nettement avant cas n° 7 et 8) ou durent encore nettement après (cas 30 et 35). Le cas n° 3 est spécial et sera traité ensuite. Cependant, la correction de la réserve alcaline ne signifie pas de façon absolue celle de l'acidose, et on ne peut rien affirmer de précis quant à l'influence de la correction de l'acidose sur la cessation des vomissements.

Si on essaie de faire un lien avec la cétosurie, ou sa disparition, on ne constate pas non plus de lien net ; en fait, il faudrait étudier le taux de cétonémie pour pouvoir juger. Quant au taux de l'azotémie initiale, elle n'a aucun rapport avec les vomissements.

En excluant le cas n° 3 très particulier, la durée moyenne des vomissements est de 5 h 40 mn. C'est la période pendant laquelle aucune réanimation orale n'est possible ; en outre, il faut alors plutôt forcer sur la réanimation par voie veineuse, puisqu'il faut corriger les pertes digestives.

Le cas n° 3 est le fait d'une gastroparésie très intense, qui durera deux jours, alors que le malade est bien sorti du coma. A l'admission, le malade étant dans un coma profond, l'examen de l'abdomen montrait un clapotage gastrique caractéristique, témoignant de la soif intense dont le malade avait souffert avant de sombrer dans l'inconscience. Une aspiration gastrique fut effectuée, ramenant

beaucoup de liquide. Par la suite, alors que le malade récupérait sa conscience, les tentatives de réanimation par voie orale se heurtèrent à des vomissements retardés avec sensation de gonflement gastrique... Le transit se rétablit progressivement en deux jours et demi.

A noter que le cas n° 5 présenta des phénomènes assez analogues, mais la gastroparésie ne se dévoila que 24 heures plus tard, se manifestant par des vomissements retardés. Là aussi, elle fut transitoire et quelques jours plus tard, des radiographies d'estomac destinées à étudier cette neuropathie viscérale diabétique devaient montrer un transit tout à fait normal ! c'était bien aussi une gastroparésie transitoire de l'acido-cétose.

Tableau n° 6

Les vomissements

Cas	Importance	Durée	R.A du départ	Temps RA=40	Temps cétose=0	Urée de départ
1	++	6 h	22,4	6 h	24 h	0,54
3	++	2 jrs	21	5 h	21 h	0,87
4	+++	12 h	17,5	12 h	16 h	1,90
5	++	6 h	23,5	7 h	14 h	1,92
7	++	12 h	19,7	26 h	24 h	0,37
8	+++	6 h	22,8	11 h	18 h	0,46
12	+	2 h	35	2 h	32 h	0,40
13	+	2 h	41	-	16 h	0,38
19	++	4 h	32,7	5 h	26 h	0,28
20	+++	6 h	25	8 h	22 h	-
26	+	3 h	22,2	5 h	15 h	0,46
27	+	4 h	35,9	3 h	12 h	0,72
28	++	3 h	23,8	6 h	13 h	0,81
29	+	3 h	20,5	8 h	10 h	0,15
30	++	5 h	26	2 h	12 h	0,22
33	+++	9 h	25,9	5 h	10 h	0,49
33	+	2 h	24,7	4 h	10 h	0,40
34	++	5 h	22,5	9 h	15 h	0,49
35	+++	10 h	22	7 h	13 h	0,36
10	n	4 h	44,5	-	15 h	0,45
14	n	2 h	36	2 h	19 h	0,36
18	n	2 h	32	?	12 h	-
21	n	3 h	45	-	12 h	0,35
22	n	2 h	32	?	9 h	-
23	n	3 h	20	8 h	12 h	0,42

AUTRES SIGNES CLINIQUES

Les troubles digestifs

Les douleurs abdominales sont notées dans 6 cas (cas n° 2,3,5,22,35). Elles sont de siège variable : en barre (2 fois), sur le coté droit, au creux épigastrique. Elles ne sont pas en relation absolue avec les efforts de vomissements puisque dans le cas n° 22, il n'y a que des nausées et que dans le cas n° 2, il n'y a même pas de nausées. On les retrouve donc dans 17 % des cas. En comparaison avec les autres statistiques, seul PLAUCHU (37) en parle et les rencontre dans 9 % de ses cas. L'explication physiopathologique de ces douleurs, ainsi du reste que des autres troubles digestifs reste mystérieure.

Un hoquet, très important, durant une dizaine d'heures est noté dans un cas, comme dans la statistique de PLAUCHU.

Une diarrhée profuse est notée dans un cas, persistant pendant toute la réanimation ; sa nature infectieuse n'est pas du tout prouvée, et elle semble en rapport avec l'acido-cétose. Il faut noter que la perte de potassium consécutive n'a pas entraîné l'hypokaliémie, même lors de l'emploi de l'Insulinothérapie.

Le collapsus

souvent cité par les auteurs, n'a été rencontré qu'une seule fois, encore que d'intensité modérée (7 - 5), n'obligeant pas à des traitements particuliers. Il s'agissait du même cas que celui de la diarrhée profuse (cas n° 4).

La température

Est un paramètre peu fidèle. Il faut se rappeler qu'une hypothermie initiale ou l'absence de fièvre ne signifient pas l'absence d'infection puisque dans un cas d'hypothermie initiale la correction des troubles peut révéler un état septicémique.

Une hypothermie fut notée deux fois (cas n° 5 : 32° et cas n° 32 : 36°1). Dans le cas n° 5, cette hypothermie est peut-être indépendante de l'acido-cétose puisqu'il s'agit de Mr CHAU... Jean, vivant seul dans sa cabane peu ou pas chauffée,

que ses voisins ont découvert le 30 décembre 1969, plusieurs heures après son coma ! PLAUCHU (37) ne la note qu'une fois dans sa statistique de 80 cas.

La fièvre est fréquemment notée ; le plus souvent en rapport avec un phénomène infectieux. DEROT (38) la note dans 18 % de ses cas et la décrit comme un témoin d'une infection associée, responsable ou non du déclenchement de l'acidocétose. PLAUCHU (37) la note dans 32 % de ses cas, avec une infection patente seulement dans 11 % des cas.

La Deshydratation

Quant à la deshydratation, tant extra-cellulaire qu'intra-cellulaire, elle n'est malheureusement pas indiquée ou notée de façon régulière et l'absence de toute indication ne signifie pas absence de deshydratation. Elle est notée 15 fois sur la fiche des Admissions (soit 43 % des cas). Si on compare ce chiffre avec les autres statistiques, on note que DEROT (38) la trouve dans 50 % des cas, ASSAN (2) dans 68 % et PLAUCHU (37) dans 37 % des cas.

ETUDE DE LA BIOLOGIE DE DEPART

GLYCEMIE DE DEPART

Le tableau n° 7 permet de se rendre compte des chiffres trouvés :

6 fois : la glycémie est inférieure à 4 g

15 fois : la glycémie est comprise entre 4 et 6 g

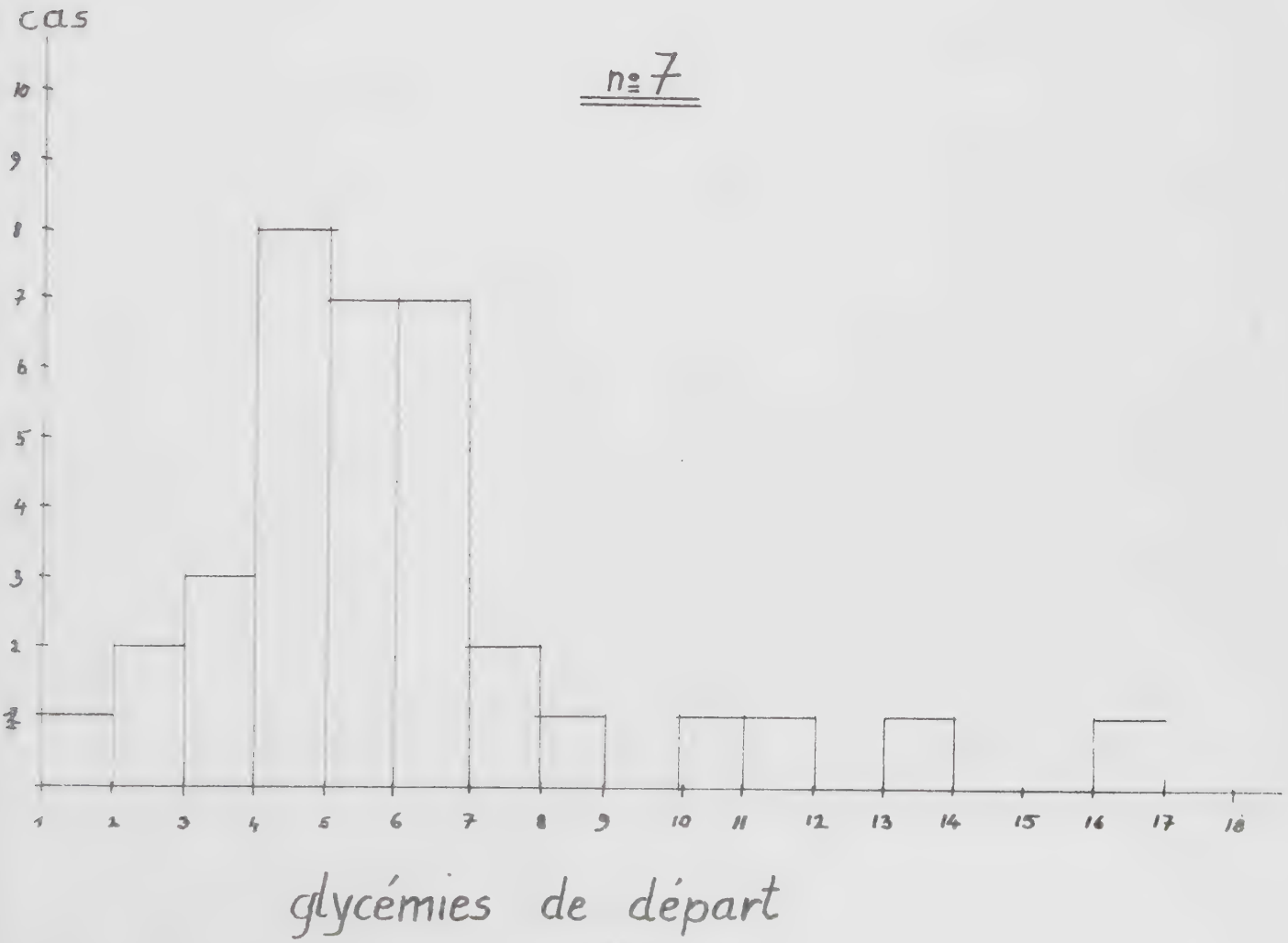
10 fois : la glycémie est comprise entre 6 et 9 g

4 fois : la glycémie est supérieure à 10 g

cas n° 29 : 10,59 g

cas n° 3 : 11,41 g

cas n° 4 : 13,6 g



En étudiant de près les 4 derniers cas où la glycémie de départ est supérieure à 10 g (cas 29,3,4,32), on note deux fois une forte tendance hyperosmolaire

- dans le cas n° 29, la natrémie est à 152,5 mEq et l'osmolarité à 391 mOsm

- dans le cas n° 32, la natrémie est à 151 mEq, réalisant une hyperosmolarité à 415 mOsm ; dans ce cas, la faible acidose est une sorte de pont entre l'acido-cétose nette et l hyperosmolarité proprement dite.

Dans les cas n° 3 et 5, le sodium sanguin est abaissé : 127 mEq et 122 mEq et l'osmolarité est de 341 mOsm et 305 mOsm. Il traduit bien la deshydratation hypertonique typique du coma diabétique, l'eau appelée du secteur intra-cellulaire diluant les électrolytes plasmatiques.

Il est intéressant de noter le taux des urées de départ, c'est-à-dire le niveau de l'insuffisance rénale initiale, dans ces 4 cas à forte hyperglycémie ; en effet, on a prétendu que lorsqu'existait une insuffisance rénale du fait de la diminution de la glycosurie, la glycémie montait de façon plus importante. En mettant cote à côte ces deux paramètres :

cas n° 3	glycémie = 11,41 g	urée = 0,87 g
cas n° 5	glycémie = 13,60 g	urée = 1,92 g
cas n° 29	glycémie = 10,59 g	urée = 0,15 g
cas n° 34	glycémie = 16,90 g	urée = 2,74 g

on note qu'il existe sûrement une relation mais qu'elle n'est pas absolue.

Si on étudie de près les cas à faible glycémie, c'est-à-dire inférieure à 4g, doit-on dire comme LESTRADET (1) qu'il ne s'agit pas de véritables acido-cétoses ?

- dans les cas n° 20 et 23, la glycémie est à 3,90 ; ils s'excluent de la discussion.

- dans le cas n° 7, la glycémie est à 2,90, la réserve alcaline à 19,7 volumes. Il s'agissait d'un malade éthylique et cirrhotique. Il est intéressant de noter quelle est l'origine du glucose constituant l'hyperglycémie. Certes, elle résulte de la non-pénétration du glucose dans la cellule mais il provient de la glycogénolyse hépatique et de la néoglycogénèse. L'hyperglycémie dépend donc de la capacité du foie à fabriquer du glucose. Si cette néoglycogénèse hépatique vient à

être défaillante (hépatite intercurrente, nécrose hépatique, cirrhose), on conçoit bien que la glycémie s'effondre. Du reste, le diabète soumet le foie et tous ses systèmes enzymatiques à un rythme de travail accéléré. Tout le mécanisme de l'acidocétose fait converger vers le foie de nombreux métabolites dont le métabolisme (néoglycogénèse, cétogénèse, épuration ammoniacale) est nettement accru. Enfin, il reste dans le foie, le plus souvent, une forte réserve glycogénique. A un stade terminal, l'hépatocyte manifeste sa souffrance : anatomiquement par une stéatorrhée massive, biologiquement par une chute progressive de la glycémie, non synonyme de guérison, bien au contraire !

On peut donc admettre pour le cas n° 7 une légère déficience du fonctionnement hépatique

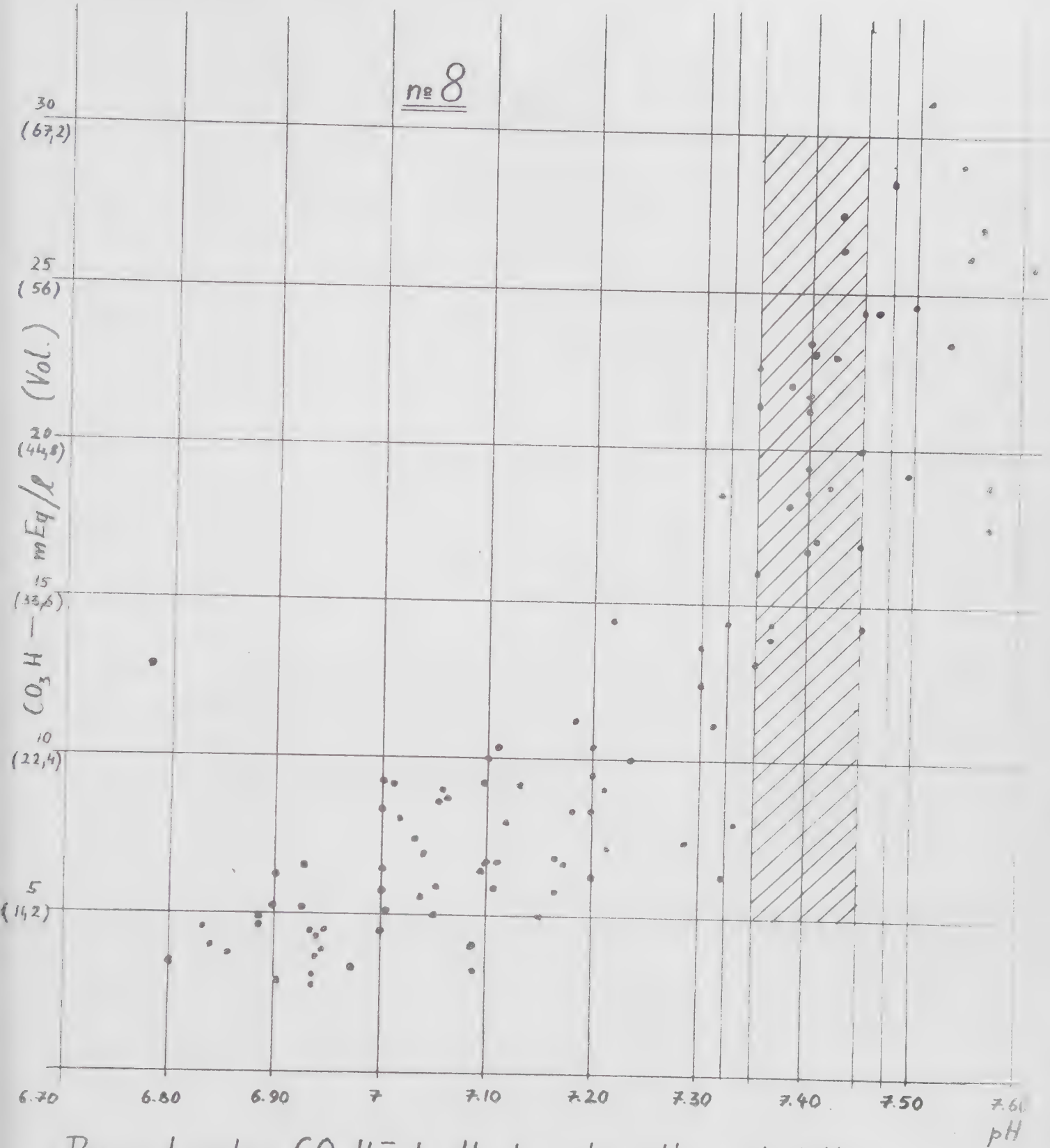
Trois fois (cas n° 21,19,30) la glycémie est basse : 2,31 g, 1,78 g, 3,42 g, l'acidose est nette. En fait, dans les trois cas, il y avait eu injection d'Insuline-retard le matin de l'entrée dans le service et, si cette quantité d'Insuline était capable d'abaisser la glycémie, elle n'était pas capable d'arrêter le processus de cétose. C'est une éventualité qu'il faut toujours redouter quant le malade ou son entourage dit que l'injection d'Insuline-retard du matin a été faite ; il faudra du reste en tenir compte au cours de la réanimation, la mise en activité de l'Insuline-retard pouvant déclencher une hypoglycémie inexplicable autrement.

De cette étude de la glycémie au départ, il faut retenir deux notions :

- en général, la glycémie est supérieure à 4 g et donc permet des doses initiales d'Insuline conséquentes
- sauf lorsque le malade a déjà reçu son Insuline-retard dans la journée, ou en cas d'atteinte hépatique, auquel cas il vaut mieux attendre la glycémie avant de faire de trop fortes doses d'Insuline pour éviter une hypoglycémie importante

ETUDE DE L'ACIDOSE

Au C.H.U. de Caen, en urgence, on ne peut estimer l'acidose que grâce à la mesure simple de la réserve alcaline (R.A.) exprimée en volumes. Il n'a jamais été possible d'évaluer le pH sanguin, pour des raisons techniques et de garde.



Rapport entre CO_3H^- et pH dans la cétose diabétique d'après E. AZERAD et H. LESTRADET. (BIBL. 10)

Cependant, les attaques portées contre la technique simple de la réserve alcaline paraissent peu justifiées (10) ; bien sûr, les bicarbonates ne sont qu'un des éléments défenseurs de l'équilibre acido-basique ; bien sûr, l'état rénal, l'état pulmonaire conditionnent les modifications du rapport CO_3HNa/CO_3H_2, donc le pH ; bien sur, le taux des chlorures modifiés par les vomissements de la cétose modifient les autres anions et donc les bicarbonates.

Mais dans un tableau publié en 1951, AZERAT et LESTRADET (10) montrent une corrélation certaine entra la valeur de la réserve alcaline et le pH, même si elle ne leur parait pas absolue. C'est ce que montre le tableau n°8 qui est emprunté à ces auteurs.

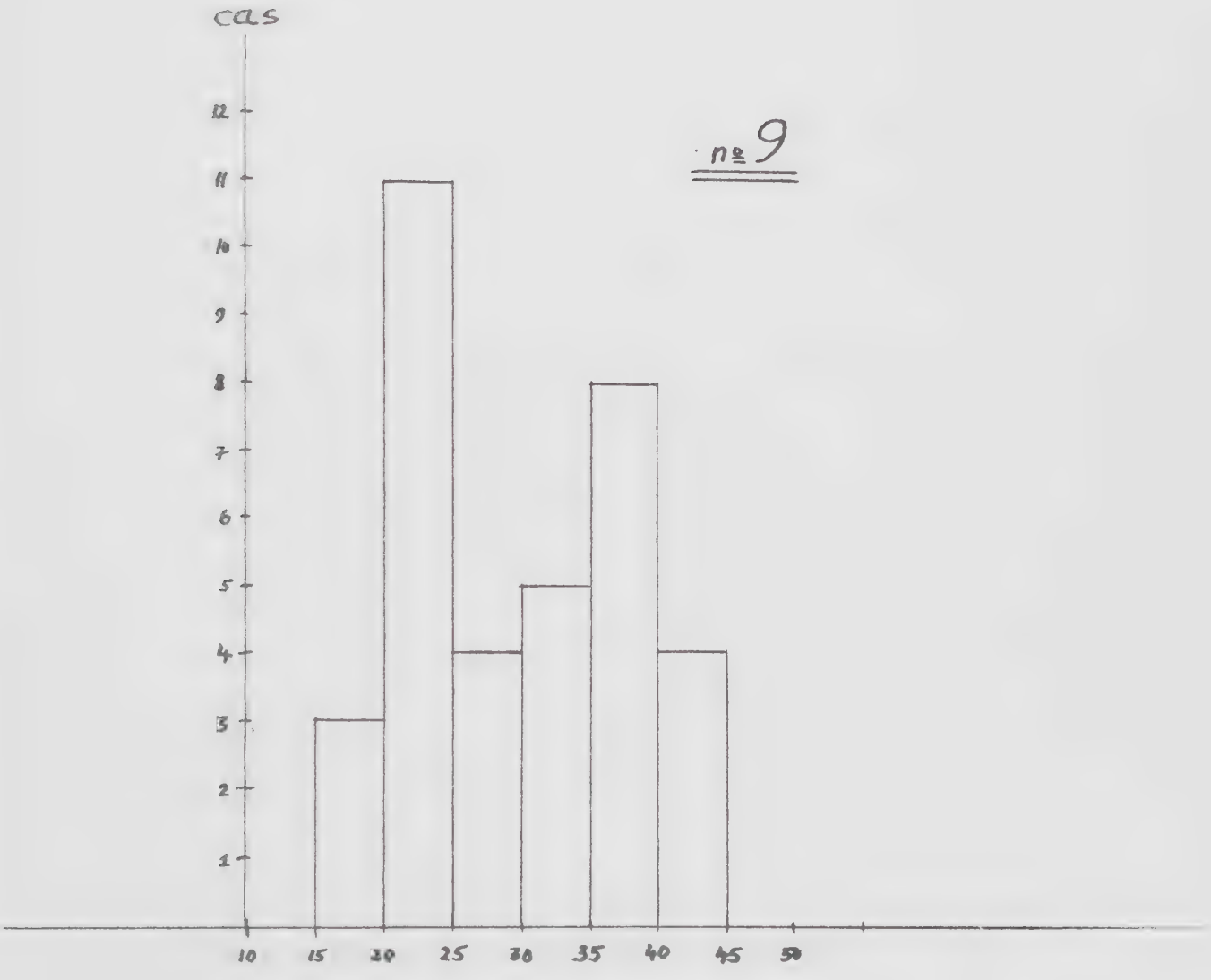
En outre, connaître le degré exact de l'acidose par la mesure du pH ne présente que peu d'intérêt, sinon théorique ; en effet, il n'y a pas de rapport direct entre l acidose plasmatique et le niveau de conscience ; celui-ci serait en rapport avec le degré d'utilisation de l'oxygène par le cerveau (64) et avec le pH du liquide céphalo-rachidien (15).

Au total, la réserve alcaline, si elle n'est pas un examen parfait, donne cependant des indications suffisamment précises pour qu'il soit possible de s'en servir comme base de travail. En outre, lors des perturbations métaboliques du pH sanguin, elle est un reflet très important de la situation.

Dans une observation récente, qui sera citée après l'étude des acido-cétoses diabétiques, a été rencontré un cas de cétose diabétique avec R.A. augmentée ; on aurait pu douter que dans une cétose diabétique le pH fut alcalin, et on aurait pu tenter d expliquer cette R A élevée par une hyperventilation surcompensant l'acidose ; en fait, le pH était bien alcalin lors de sa mesure par ponction artérielle et cette alcalose s'explique plutôt par l'importance des pertes acides que sont les vomissements et des pertes chlorurées induites par les diurétiques qu'avait reçu la malade, dans les jours précédant l'hospitalisation.

Le tableau n° 9 montre les valeurs de départ de la **réserve alcaline** dans [illegible] observations rapportées :

- 18 fois, la réserve alcaline est **inférieure à 30 volumes**, dont [illegible] fois inférieure à 20 volumes
- 13 fois, la réserve alcaline est **comprise entre 30 et 40 volumes**
- 4 fois, la réserve alcaline est **supérieure à 40 volumes**



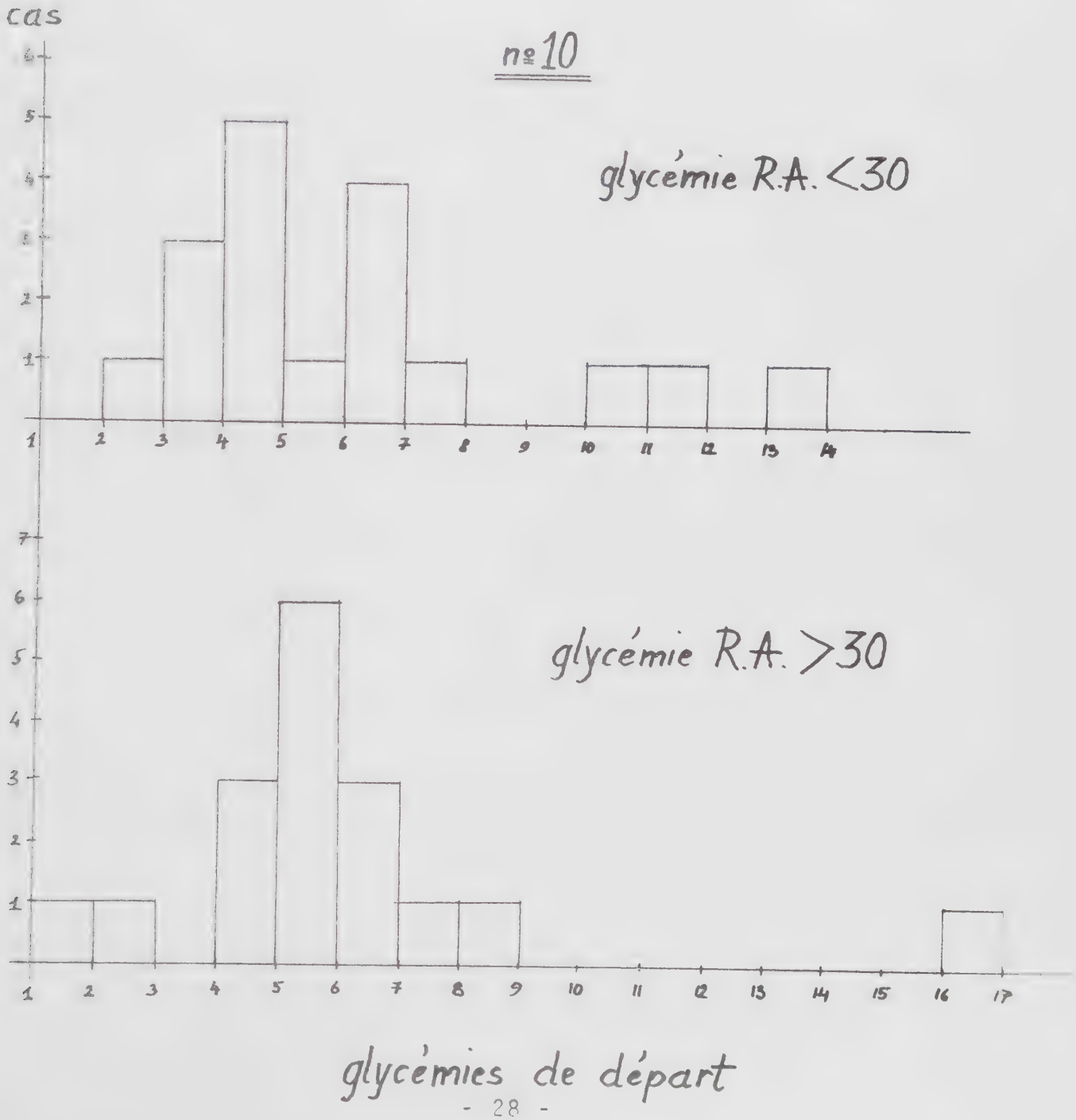
En ne retenant que les critères strictement biologiques, il faudrait éliminer les 17 derniers cas. Cependant, dans l'étude suivante, on verra qu'il n'y a que peu de différence entre les 18 cas à réserve alcaline inférieure à 30 volumes et les 13 cas avec une R.A. comprise entre 30 et 40 volumes : à peu près même biologie, à peu près même réanimation, si ce n'est des doses d'Insuline plus faibles. Quant aux 4 cas avec une réserve alcaline supérieure à 40 volumes, leur étude présente un certain intérêt

Le cas n° 21 constitue un piège. Il s'agissait d'une cétose décompensée avec coma, avec une R.A égale à 45,4 volumes (20 mEq) ; si rapidement, elle est passée en coma hypoglycémique ; à l'arrivée, elle était bien dans le coma, sans hypoglycémie (glycémie à 2,31 g). Il n'y avait pas d'autres causes de coma. Il faut donc bien expliquer le coma par l'acidose, bien qu'elle fut peu importante, et se rappeler que le coma est en rapport avec l'acidose du L.C.R., donc avec la concentration en CO_2 de ce liquide, très rapidement en équilibre avec le CO_2 plasmatique. Une personne dont la respiration est peu ample (centre respiratoire réagissant peu au stimulus pH) élimine peu de gaz carbonique et voit augmenter rapidement son taux dans le L.C.R. et l'acidifier alors que la réserve alcaline sanguine est peu modifiée.

Les 3 autres cas n° 10, 13, et 17 concernent Mlle Francine THAU.... La réserve alcaline est aux alentours de 42 volumes. Ce ne serait donc pas de vraies cétoses décompensées, meme pas des comas cliniquement. L'agitation extreme de la malade, sa respiration toujours ample et rapide corrigent bien la tendance à l'acidose. Les doses d'Insuline utilisées dans 2 cas (170 unités) et la quantité de bicarbonate perfusées (500 à 1000 cc) sont très semblables aux autres cas, n'entraînant pas d'alcaloses métaboliques. Enfin, si on calcule le trou anionique, on trouve pour le cas n° 13 un trou anionique de 11 mEq, comblé par les corps cétoniques, trou anionique comparable à celui de l'acido-cétose très sévère du cas n° 4 ; pour le cas 17, il y a un trou anionique de 17 mEq ! le déséquilibre constitué par la production de corps cétoniques est donc très important.

Bien sûr, au sens strict du terme, ce ne sont pas vraiment des acidoses décompensées mais plutot de fortes poussées de cétose. L'étude de ces observations intégrées avec des cétoses plus décompensées présente cependant l intérêt de montrer l'évolution progressive des troubles.

Par souci d'objectivité, par la suite, seront séparées les observations avec R.A. inférieure à 30 volumes et celles avec R.A. supérieure à 30 volumes ; en étudiant ainsi les différences entre les deux séries. Déjà, pour la glycémie de départ, le tableau n° 10 sépare les deux séries de cas : on ne constate pas de différence significative. La glycémie n'est pas plus élevée dans les cas avec forte acido-cétose que dans les cas à cétose compensée.



DOSAGE DES CORPS CETONIQUES DANS LE PLASMA

Ce dosage n'a pas toujours été pratiqué dans le service ; il présente cependant un grand intérêt (44 ; 39). IL faut rappeler que le dosage précis des corps cétoniques dans le plasma par des méthodes chimiques est long et délicat ; il ne peut donc être pratiqué de façon courante et surtout rapide, donc pratique. Il donnerait des taux élevés : 500 - 3000 mg/litre.

DUNCAN et GILL en 1953 (44) proposèrent une méthode de dosage semi-quantitatif pouvant être rapidement effectuée au lit du malade grâce aux comprimés Acétest, l'acéto-poudre ou les bandelettes Ketostix.

Dans le service, on procède en général comme suit : on laisse couler du sang sur une colone d'acéto-poudre ; quant la réaction est bien violette, on sait que les corps cétoniques sont présents à ++++ dans le sérum, ce qu'on ne rencontre pratiquement que dans l'acido-cétose grave (mais aussi dans nos quatre cas : N° 21,10, 13,17).

DUNCAN pousse ce petit test simple beaucoup plus loin : il sépare le plasma des globules par sédimentation, qu'il répartit ensuite en 4 échantillons en le diluant au 1/2, 1/4, 1/8ème et pur bien entendu ; ensuite, il procède à la réaction grâce aux réactifs du commerce et lit les concentrations de corps cétoniques de + à ++++

Tableau n° 11

Cétonémies plasmatiques d'après DUNCAN

Cas	Glucose	CO_3H	Pur	1/2	1/4	1/8	Insuline
V.H	7,54	5	++++	++++	++++	++	820 u.
L.W	5,94	0,4	++++	++++	++++	++	905 u.
H.B.	9,02	3,6	++++	+++	0	0	380 u.
J.C.	4,54	6,7	++++	++	0	0	160 u.

Le tableau N° II, tiré de l'article de Duncan montre la valeur de ce test, puisqu'il permet de juger de la gravité de l'acido-cétose ainsi que des doses d'insuline nécessaires à sa correction.

J.D. Romani (39) note que la réaction à ++++ dans le plasma pur ne s'observe jamais en-dehors du"coma diabétique"; on ne la trouverait ni dans la cétose du jeûne, ni dans la cétose simple du diabétique en dehors du "coma", ni dans l'acidose rénale. On ne la trouve pas non plus dans les autres formes de "coma" chez le diabétique (acidose lactique hyperosmolarité).

Duncan propose une sorte de progression dans la gravité de la poussée de cétose, la présence de cétosurie détectant de façon plus sensible une légère production de corps cétoniques, comme le montre le tableau I2 établi suivant l'auteur américain. Celui-ci pose alors comme condition de diagnostic de l'acido-cétose diabétique grave, les trois critères suivants :

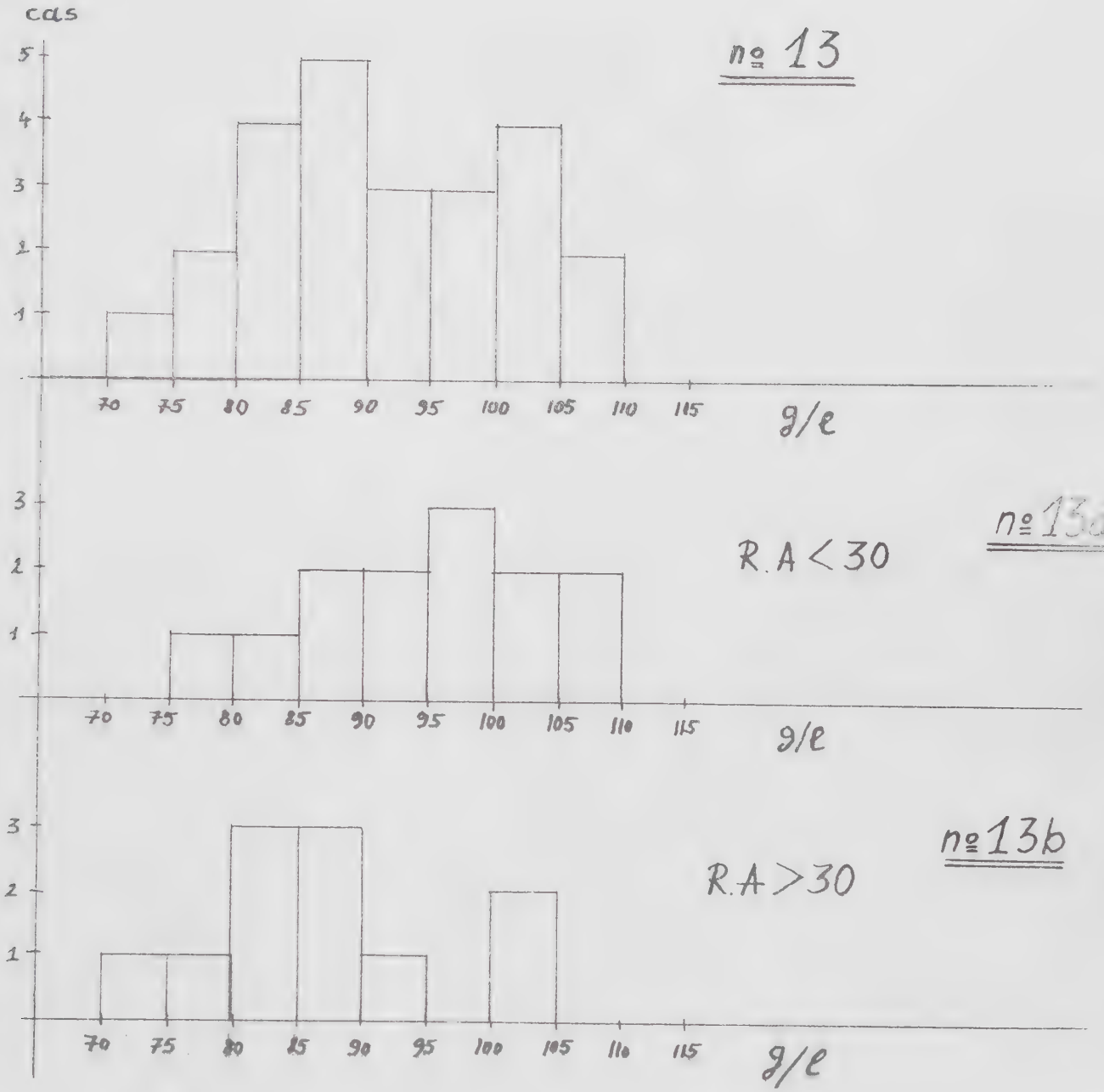
- aspect clinique,
- glycosurie ++++,
- cétonémie ++++.

Dans le service, s'il n'est pas procédé à ce dosage de façon semi-quantitative, la recherche des corps cétoniques est pratiquée couramment, et le plus souvent, il est noté au début de la feuille de réanimation : acétone dans le plasma = ++++.

Tableau N° I2

Apparition progressive de la cétosurie et de la cétonémie au cours de la poussée d'acido-cétose diabétique (d'après Duncan).

	Corps cétoniques urinaires	Corps cétoniques plasmatiques	
Normalement	0	0	
De façon progressive	+	0	poussée de cétose simple.
	++	0	
	+++	0	
	++++	0	
	++++	+	cétose grave
	++++	++	
	++++	+++	Acido-cétose décompensée.
	++++	++++	



_ Protidémie de départ _

ETUDE DU TAUX DES PROTIDES SANGUINS DE DEPART :

Dans le tableau N° I3, sont notés les taux rencontrés dans les 24 cas, où le dosage fut effectué. Le taux normal étant de 70 gr par litre, on voit que le taux plasmatique est le plus souvent élevé :

- 2I fois, il dépasse 80 g ,
- I2 fois, il dépasse 90 g ,
- 6 fois, il atteint ou dépasse I00 g., atteignant des taux extrêmes de III g. pour le cas N° 3I, et I09 g. pour le cas N° 7. Il faut noter que II fois le dosage n a pas été effectué, concernant 5 cas à R.A inférieure à 30 volumes, et 6 cas à R.A supérieure à 30 volumes. Les tableaux I3a et I3b séparent les cas suivant la R.A de départ ; on voit que dans l'ensemble, les cas à R.A basse ont des protides sanguins plus élevés que les autres cas.

Lors de l'appel de l'eau intra-cellulaire par la forte glycémie, et de sa fuite obligatoire rénale, en raison de la glycosurie, au milieu du vaste mouvement qui entraîne les électrolytes, seuls les protides ne sont pas intéressés par le mouvement des liquides, à part une discrète albuminurie transitoire, inconstante, de signification physiopathologique obscure.

Le sodium, le potassium, le chlore sont modifiés par la fuite rénale, la fuite gastrique, par l'appel d'eau intra-cellulaire; par contre, la quantité de protides plasmatiques totale reste sensiblement stable, et une forte protidémie est une indication d'un contenu vasculaire déjà très diminué, donc d'un risque net de collapsus

Dans les 6 cas à fortes protidémies, il n'y a pas eu de collapsus, mais les quantités de soluté passées dans les 6 premières heures sont très importantes, entraînant une nette correction du volume vasculaire

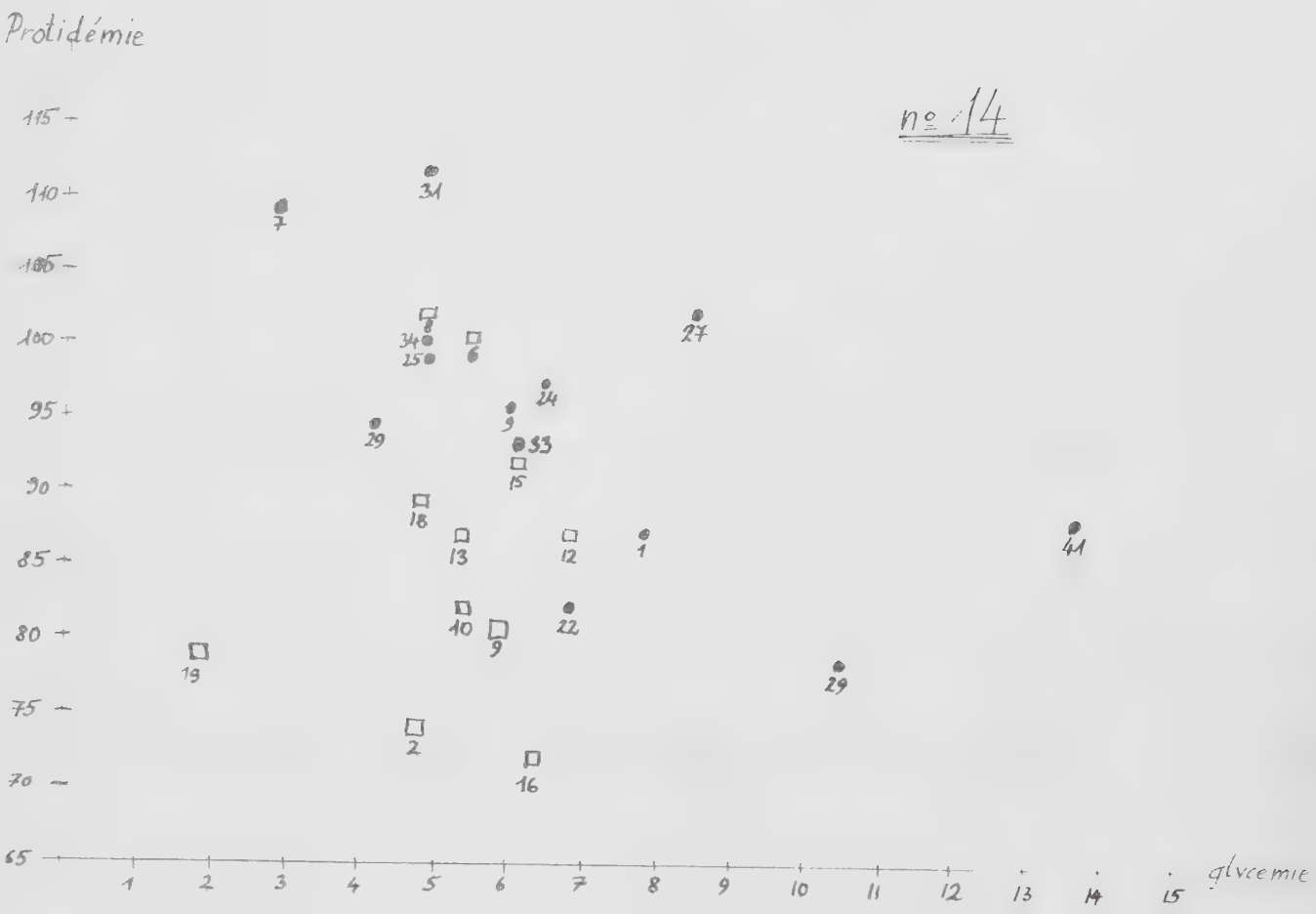
Dans ces 6 premières heures, ils reçoivent en effet :

cas N° 6	Pt = I00 g	2500 cc	mi-physio, mi-bicarbonaté
cas N° 7	Pt = I09 g	2000 cc	mi-physio, mi-glucosé
cas N° 9	Pt = I00 g	2500 cc	mi-physio, mi-bicarbonaté
cas N° 27	Pt = I00 g	2500 cc	3/4 physio, I/4 bicarbonaté
cas N° 3I	Pt = III g	2000 cc	mi-salé, mi-glucosé
cas N° 34	Pt = I0I g	2000 cc	mi-physio, mi-bicarbonaté.

On verra à propos de la réhydratation le rôle joué par l'insuline.

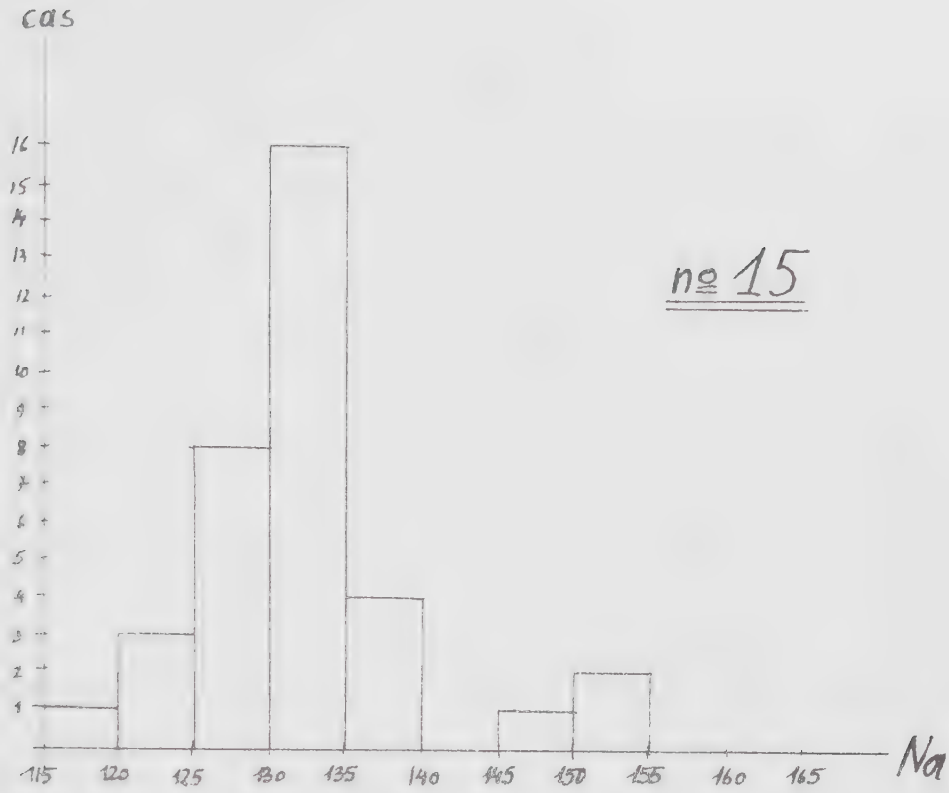
Un autre fait troublant : le taux des protides est relativement peu élevé (87 g) dans le cas N° 4, c'est-à-dire le cas avec hypotension à 7/5 au départ. Mais il s'agit d'un cas avec forte diarrhée, et celle-ci entraîne sans doute une fuite protidique nette, puisque le taux de protides sera inférieur à 60 g dans les jours suivants; à noter que la correction du collapsus a nécessité la perfusion de I000 cc de sérum bicarbonaté, 3000 cc de sérum physiologique et 500 cc de glucosé dans les 6 premières heures. La protidémie était donc "artificiellement abaissée" dans ce cas précis.

Le tableau N° I4 essaie d'établir une relation entre la glycémie et la protidémie. On pourrait penser que l'hyperglycémie créant une hyperosmolarité, entrainerait alors une hémoconcentration, traduite par un taux de protides élevé. Le tableau N° I4 infirme toute relation entre ces deux données; en fait, l'hyperglycémie entraîne parfois une hyperosmolarité (cf. plus loin), mais même alors, l'hémoconcentration dépend de la quantité d'eau restante dans le secteur plasmatique, et non de la quantité d'eau totale de l'organisme. L'absence de relation manifestée par ce tableau montre, en quelque sorte, la non-homogénéité des déperditions hydriques.

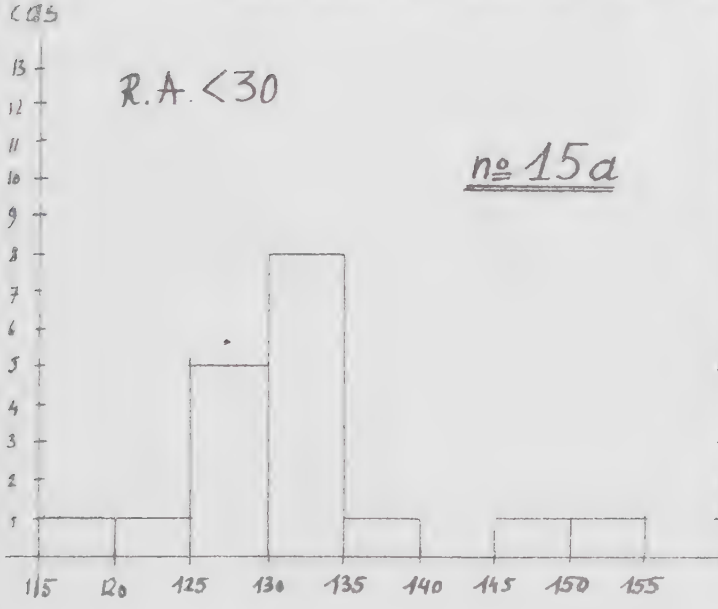

Protidémie
n° 14
115
110
105
100
95
90
85
80
75
70
65
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
glycemie
31
7
8
34
25
6
27
24
3
29
33
15
18
13
12
1
41
10
22
9
19
29
2
16

● R.A. < 30

□ R.A > 30

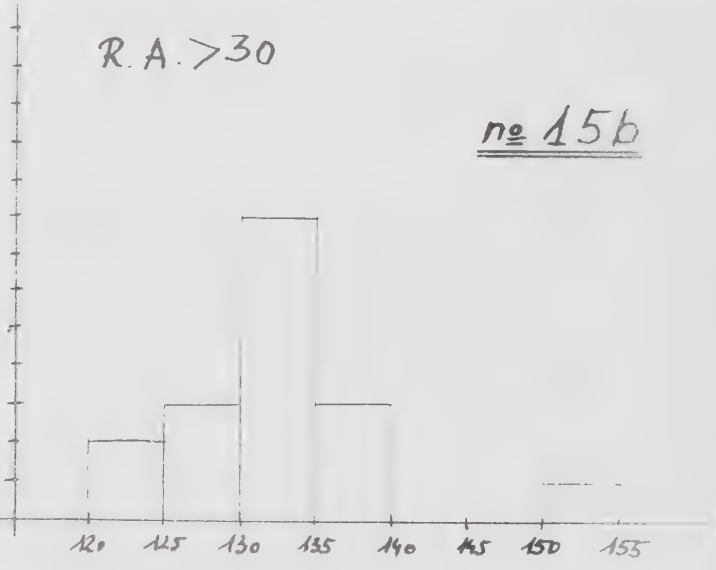


nº 15



R.A. < 30

nº 15a



R.A. > 30

nº 15b

Sodium de départ

ETUDE DU TAUX DE SODIUM SANGUIN DU DEPART

Le tableau N° I5 indique les taux de départ de la natrémie. (les 35 cas ont une natrémie de départ). Ce qui frappe dès le premier coup d'oeil est l'éparpillement relatif des taux, puisque ceux-ci s'échelonnent de II0 mEq à I55 mEq, et leur relative concentration entre les valeurs I25 à I35 mEq.

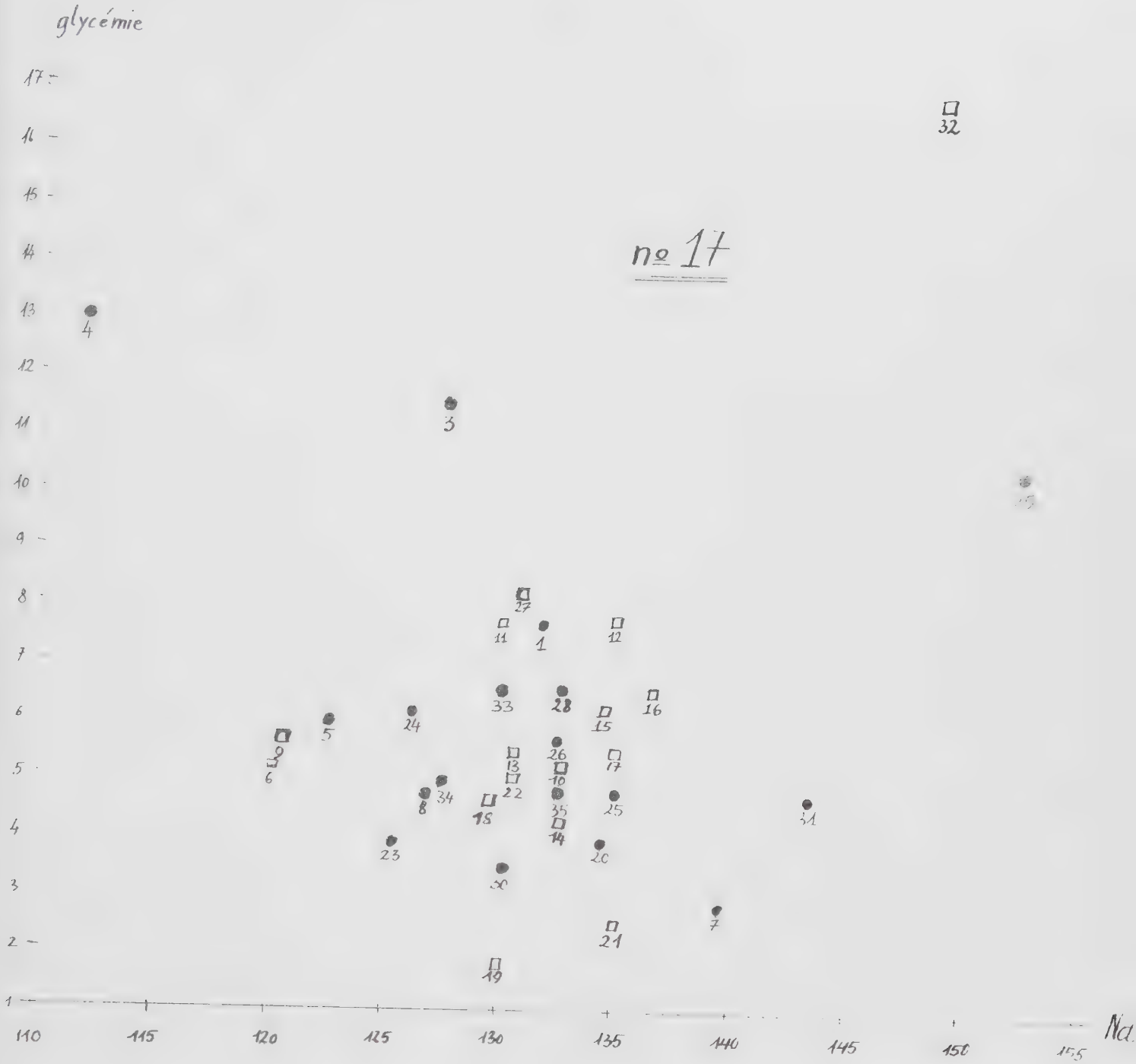
Il y a 4 cas à natrémie inférieure à I25 mEq,
8 cas compris entre I25 et I30 mEq,
20 cas compris entre I30 et I40 mEq,
3 cas à natrémie supérieure à I45 mEq :
autrement dit, dans 20 cas sur 35, la natrémie est normale.

Un peu de physiopathologie permet de comprendre cet éparpillement des taux, car plusieurs mécanismes conjuguent leurs efforts opposés.

La présence d'une forte hyperglycémie entraîne un appel d'eau du secteur cellulaire, vers le secteur extra-cellulaire, et donc une hémodilution, ce qui induirait un taux de sodium plasmatique bas. Cette expansion du volume plasmatique, entraînerait une diminution de la secrétion d'aldostérone, donc une fuite accrue de sodium et de chlore par les urines, ceci pour régulariser le volume plasmatique. Ce mécanisme tend encore à entraîner une hyponatrémie. Le rein a besoin de sodium (et aussi de potassium) pour éliminer les corps cétoniques, qui sont éliminés, soit conjugués à un NH_4^+ soit à un Na^+ ou à un ion K^+, soit sous forme acide, mais cette dernière forme d'élimination (acidité libre) est réduite au pH urinaire, habituellement rencontré au cours de l'acidose diabétique (cf. plus loin, à propos de l'insuffisance rénale fonctionnelle). Tous ces facteurs ont donc plutôt tendance à donner une natrémie basse.

Par contre, à un stade plus avancé, en cas de fuite aqueuse plus importante, il y aurait une contraction de la volémie, avec augmentation des protides, remontée du sodium et du chlore (I).

Protidémie
nº 16
120
115
110
105
100
95
90
85
80
75
70
65
115
120
125
130
135
140
145
150
155
Na
• R.A. < 30
□ R.A. > 30


glycémie
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
Na
nº 17
• R.A < 30
□ R.A. > 30

En outre, la diurèse osmotique en entraînant une forte quantité d'osmole, sous la dépendance du glucose, que les éliminations de sodium, et d'urée sont de ce fait limitées (cf. plus loin, à propos de l'insuffisance rénale fonctionnelle).

Peut-on conclure, aussi schématiquement que LESTRADET (I) qu'il existe diverses phases consécutives

tout d'abord hyponatrémie de dilution initiale,
puis hyponatrémie par fuite, et hémodilution,
enfin hypernatrémie réactionnelle et volocontraction.

Cela paraît arbitraire.

Peut-on parler d'hyponatrémie par hémodilution ? Il faudrait alors que lorsque le taux des protides est bas, il y ait hyponatrémie. Or, il n'y a aucune relation entre les deux valeurs, comme le montre le tableau N° I6 : lorsque le taux de protides est relativement bas, la natrémie n'est pas particulièrement basse (cas N° 29, N° 2); lorsque le taux des protides est élevé, la natrémie n'est pas forcément élevée, bien au contraire, parfois (cas 6 N° 5). En fait, la protidémie indique la quantité d eau intra-vasculaire, la natrémie n'exprime pas la quantité de Na rencontrée dans l'organisme.

Peut-on parler de même d'une hyperosmolarité induite par de fortes glycémies ? On a déjà vu que cela n'avait aucun caractère absolu de relation. Il existe des cas à fortes hyperglycémies, avec une natrémie très faible (cas N° 4), et à l'inverse des hypernatrémies à I50 mEq, avec une glycémie inférieure à 5 g (cas N° 3I). Cependant le tableau N° I7 montre peut être une certaine relation entre ces deux valeurs.

En fait, tous les phénomènes se conjuguent. Deux cas peuvent être cités, comme les deux pôles entre lesquels se situent tous les autres.

Le cas N° 4 se caractérise par une glycémie à I3,6 g, avec une natrémie à II3 mEq, et une protidémie à 87,5 g. L'osmolarité calculée est à 329 mOsm, soit peu élevée. Dans l'observation, on note des vomissements importants, une diarrhée profuse, un collapsus au départ. Il y a une forte production de corps cétoniques (trou anionique : II mEq), et les pertes en sodium sont très importantes; la glycémie est très élevée du fait de la forte hémoconcentration, que ne traduit pas le taux des protides, en raison des fuites diarrhéïques.

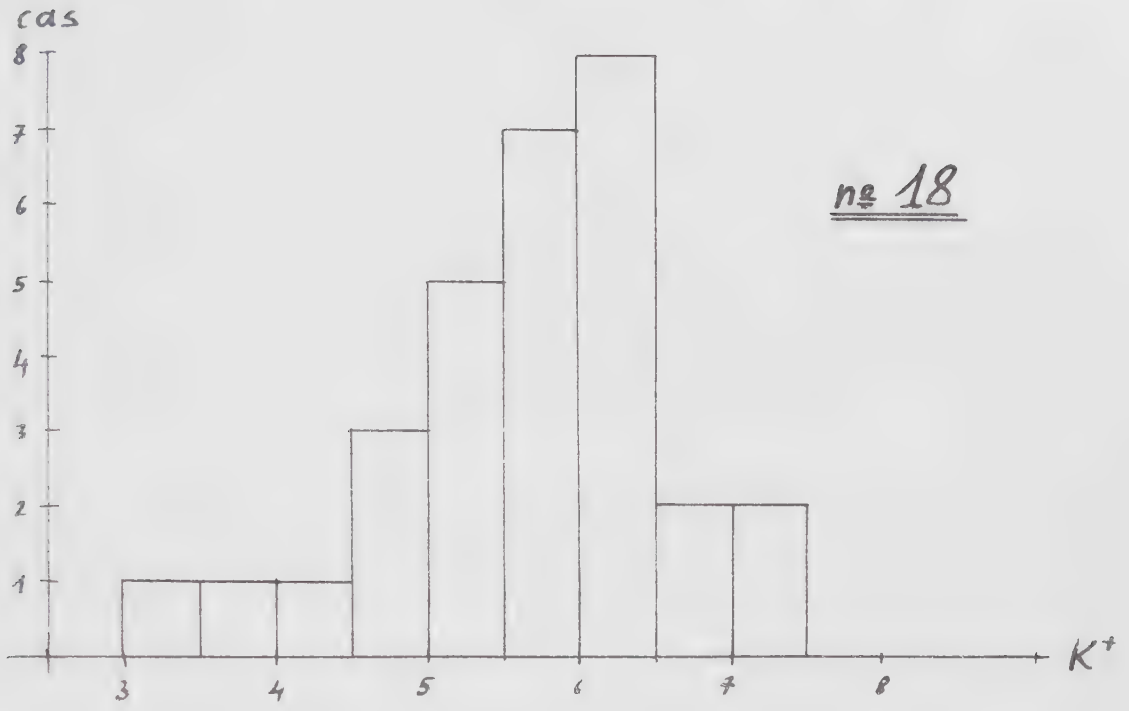
Le cas N° 32 se caractérise par une glycémie à I6,9 g; une natrémie à I5I mEq, un trou anionique peu important 5 mEq, et l'osmolarité calculée est de 4I5 mOsm ! En lisant l'observation, on découvre dans les 5 jours ayant précédé l'hospitalisation, une intoxiation alimentaire avec vomissements, et une réhydratation très faible et sucrée; l'hyperosmolarité est dominante, et c'est elle qui jouera un rôle très néfaste dans le pronostic de ce cas.

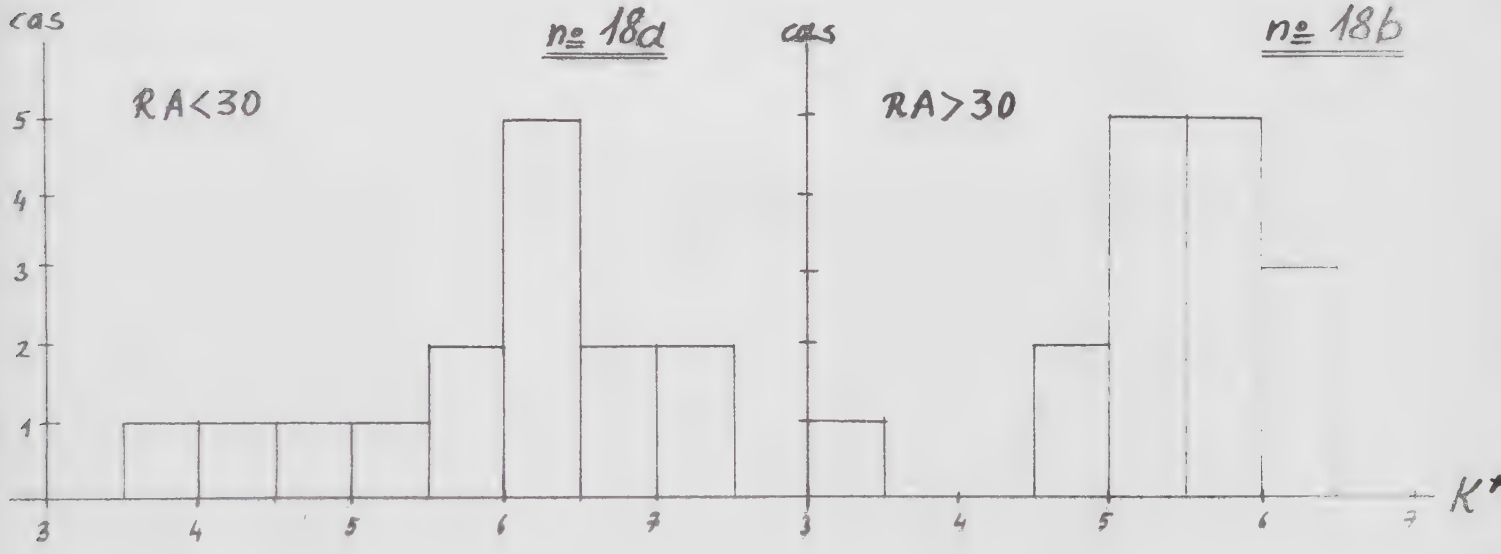
Les cas le plus souvent rencontrés oscillent entre ces deux tendances : hyponatrémique ou hyperosmolaire, et le plus souvent la natrémie "normale" traduit un certain équilibre entre les deux sortes de troubles. Mais, en fait, quelle que soit la natrémie, il y a toujours un déficit sodé important, qu'il s'agira de combler.

ETUDE DE LA KALIEMIE DE DEPART

Le tableau N° I8 permet de se faire une idée de la kaliémie de départ. Elles sont très généralement élevées :

6 fois seulement, elle est inférieure à 5 mEq,
I6 fois, elle est comprise entre 5 et 6 mEq,
I0 fois, entre 6 et 7 mEq,
I fois, elle est à 7,90 mEq/litre,
I fois, à I0 mEq,
I fois, le dosage fut impossible en raison d'une très forte hémolyse.





Kaliémie de départ

L'explication physiopathologique de cette hyperkaliemie est bien connue; c'est la conséquence de l'acidose, qui entraîne une fuite potassique de la cellule. Tout abaissement du pH sanguin de 0,1 unité, entraîne une augmentation du taux du potassium de 0,6 mEq, et paradoxalement Lestradet (1) démontre qu'un taux de 7 mEq/l de potassium à un pH de 7,10 ne doit pas faire craindre un risque d'hyperkaliémie, par l'introduction thérapeutique de potassium, puisque ce taux est en quelque sorte, physiologique pour un tel pH. Mieux l'administration isolée de sérum bicarbonaté fait tomber le taux du potassium, en améliorant le pH sanguin, et révèle souvent une hypokaliémie.

De toute façon, le déficit potassique de l'organisme est patent. Plattner (65) donne les chiffres des pertes électrolytiques en 4 jours de suppression d'insuline, à propos de 10 acido-cétose diabétiques :

Sodium	:	350 - 700	mEq,
Chlore	:	280 - 600	mEq,
Potassium	:	450 - 600	mEq, soit 17 à 27 g de potassium.

Dans cette série, il y a deux taux de potassium très élevés (10 mEq et 7,90 mEq) : il s'agit dans les deux cas d'acidoses sévères avec R.A inférieure à 20 volumes.

Dans les six cas, avec une kaliémie inférieure à 5 mEq, trois concernent des acidoses modérées (R.A supérieure à 30); une fois cas N° 24, il y a très peu de renseignements cliniques. Une fois, cas N° 31, la lecture de l'observation ne donne pas de renseignements susceptibles d'expliquer cette kypokaliémie à 3,7 mEq, alors que la R.A est à 25,9 volumes. Dans le cas N° 35, à R.A basse (22 volumes), la kaliémie est à 4,02 mEq, mais il existait une diarrhée importante, source d'hypokaliémie. A noter que dans le cas N° 4, où une forte diarrhée est notée dès le départ, la kaliémie est justement à 10 mEq, et restera très longtemps

élevée, au cours d'une réanimation pratiquement sans sel de potassium.

La majorité des kaliémies se situent entre 5 et 7 mEq, les tableaux I8a et I8b montrent que l'acidose influe sur la kaliémie, la fréquence des kaliémies fortes étant plus importante dans les cas à R.A très abaissée.

La comparaison avec les autres statistiques est troublante. Dérot (38) signale une hyperkaliémie dans 38 % des cas. Assan (2) note de nombreux cas d'hypokaliémie initiale.

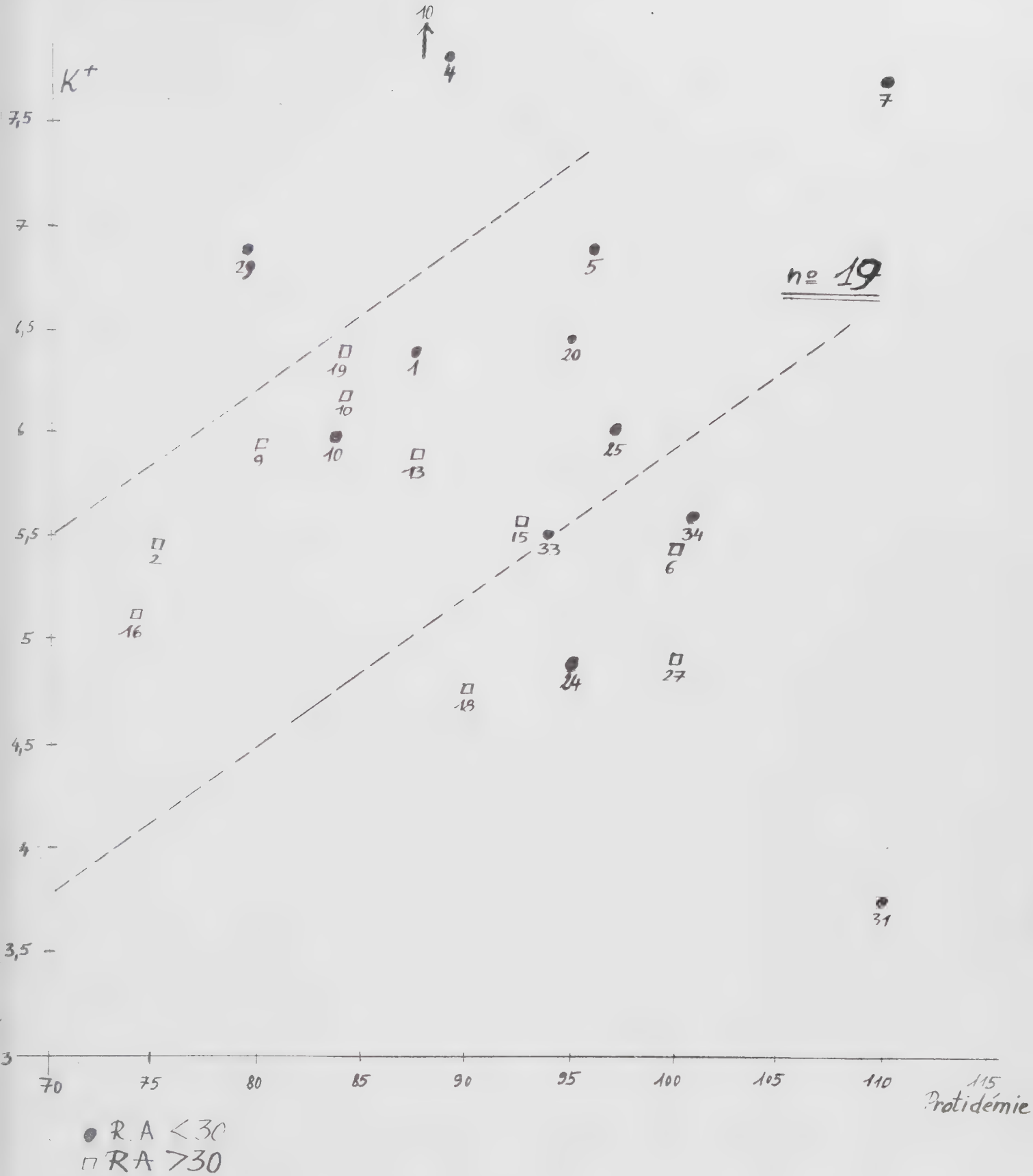
Flauchu (37) quant à lui note :

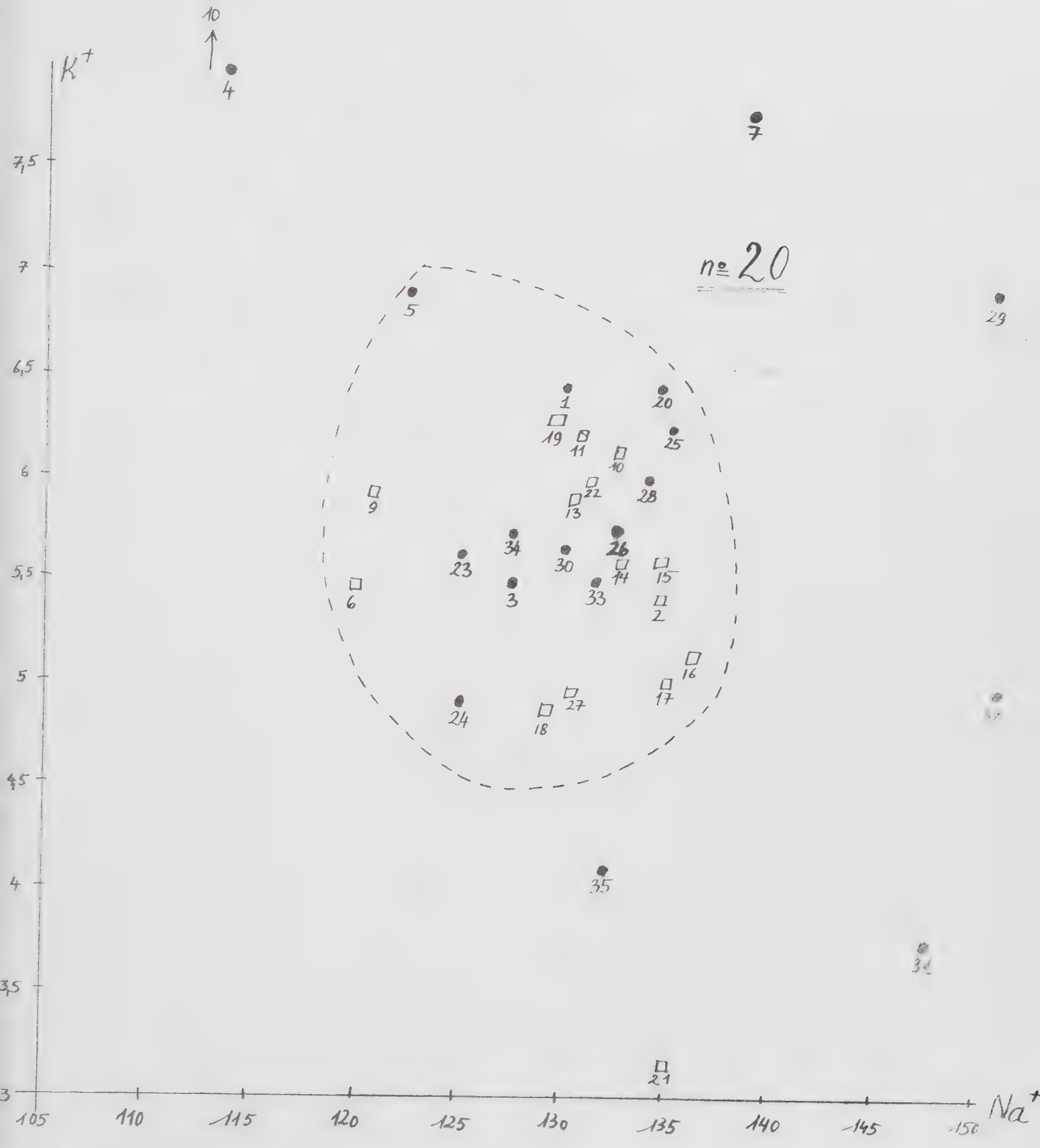
- dans 29 cas, une kaliémie normale,
- dans II cas, une kaliémie plus forte que 5,5 mEq,
- dans 5 cas, une hypokaliémie nette (inférieure à 3 mEq).

Ces hypokaliémies initiales sont très gênantes, puisque lors de la correction de l'acidose, et de l'emploi de l'insuline, elles vont se démasquer avec toute leur importance et la gravité de ses conséquences.

Assan (2) conseille de faire un E.C.G. de départ, pour dépister de façon très précoce une hypokaliémie. Celle-ci se manifeste en effet, par un sous-dénivellement de ST, un aplatissement de T, l'apparition d'une onde U. De plus, l'hypokaliémie entraîne des perturbations rénales, telles que le rein ne peut pas corriger le déséquilibre ionique : il existe un trouble de l'excrétion de l'eau, et une polyurie, avec défaut de la fonction de concentration; l'élimination de sodium serait aussi perturbée (5I).

En fait, dans cette série, l'hypokaliémie n'a jamais été très gênante, et récemment des auteurs ont publié sur l'avantage d'une kaliothérapie précoce et importante; dans les cas à faible kaliémie rien ne vient retenir la main. Il faut seulement penser à corriger le déficit potassique.


K+
7,5
7
6,5
6
5,5
5
4,5
4
3,5
3
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
Protidémie
n° 19
10
4
7
29
5
19
1
20
10
9
10
13
25
15
33
34
2
6
16
24
27
18
31
● R.A < 30
□ RA > 30

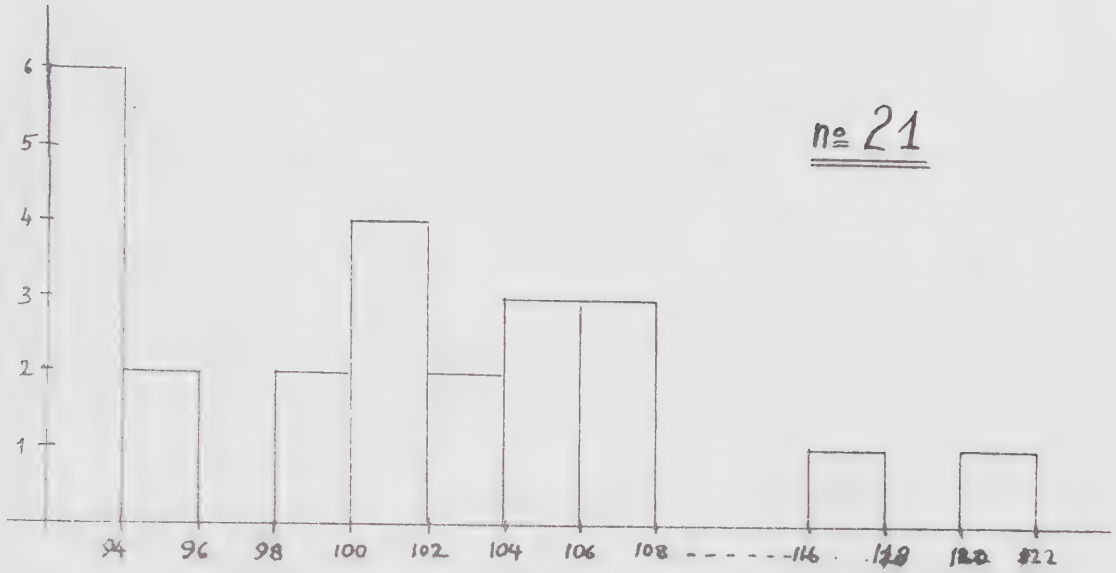

K+
Na+
7,5
7
6,5
6
5,5
5
4,5
4
3,5
3
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
n° 20
• R.A. < 30
□ R.A. > 30

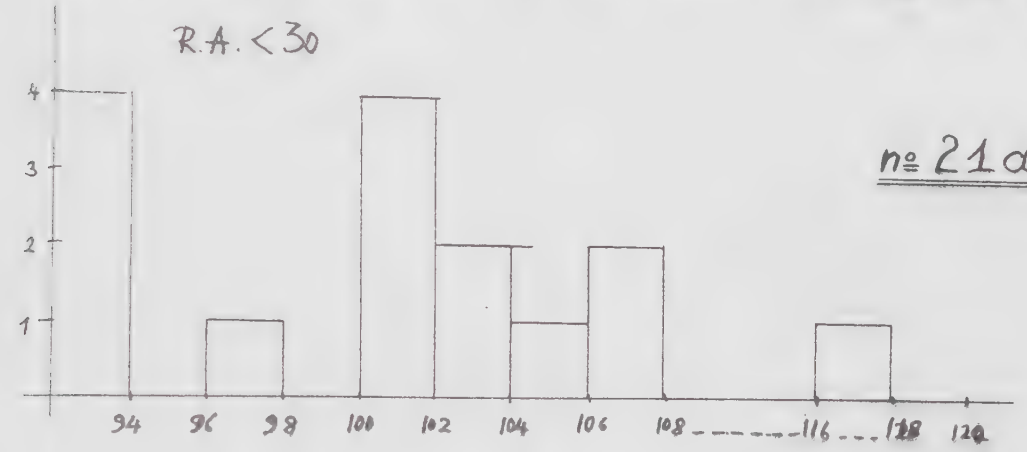
Dans le tableau N° I9, on a essayé de voir s'il existait une relation entre le taux des protides et celui de la kaliémie; autrement dit, quelle était la participation de l'hémoconcentration dans l'hyperkaliémie. Il n'existe qu'une corrélation très lâche : plus la concentration plasmatique est forte, plus le taux de kaliémie est en général élevé, mais de nombreuses exceptions font que ces deux paramètres ne paraissent guère liés entre eux; si on trace un couloir grossier de corrélation, on note que les cas au-dessus de ce couloir sont ceux avec forte acidose, et ceux au-dessous les cas à hyperosmolarité plus prononcée.

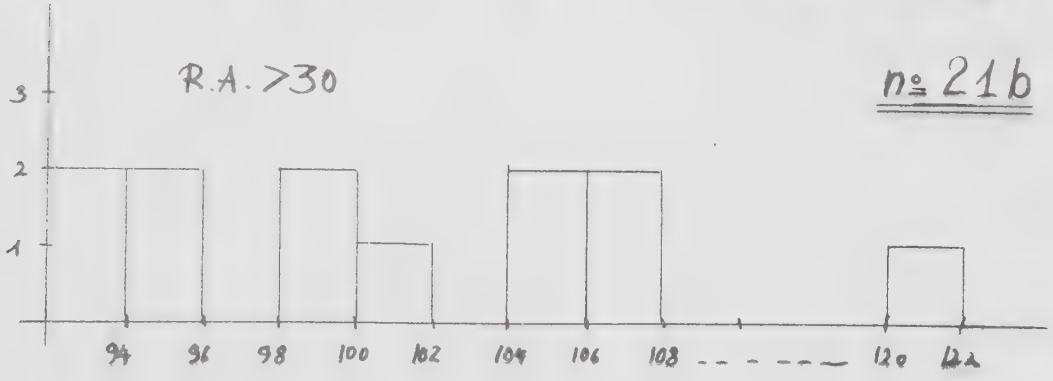
Le tableau N° 20 montre les relations éventuelles entre la natriémie et la kaliémie. Il est intéressant de constater que dans la majorité des cas tous les points sont groupés comme si les deux paramètres étaient liés. Certes, la majorité des cas ont une kaliémie entre 5 et 6,5 mEq, et une natrémie entre I20 et I35 mEq, mais le regroupement est assez net pour surprendre. Dans une aggression, où dans l'ensemble tout tend à une fuite de sodium, il est étonnant de voir une natrémie finalement bien conservée; de meme, l'acidose, la fuite d'eau intracellulaire, l'insuffisance rénale fonctionnelle devraient accélérer l'hyperkaliémie, or, elle ne monte en général que peu (inférieure à 6,5 mEq), et dans d'autres travaux, elle est même basse.

Pour expliquer ce phénomène, un mécanisme vient à l'esprit . l'aldostérone échangeant un sodium urinaire par un potassium sanguin expliquerait bien cette constatation, d'autant que l'hypovolémie attestée par une hémoconcentration nette, est un puissant stimulant de la secrétion d'aldostérone.

Dans un article consacré aux pertes urinaires en sodium et en potassium au cours de l'acidose diabétique, Schwartz (8) montre que les pertes en potassium, sont toujours supérieures à celles de sodium, ce qui évoque bien une secrétion d'aldostérone importante.







chlorémie de départ

Or, l'école de Strasbourg montre que l'aldostéronurie n'est, dans les cas étudiés, jamais supérieure à ce que l'on trouve normalement, en tout cas sans comparaison avec les taux rencontrés dans les hyperaldostéronismes secondaires. Il semble donc qu'il n'y ait pas d'hyperaldostéronisme dans ce cas particulier.

Cependant, dans ce même article, ces auteurs étudient aussi la corticoïdémie, qu'ils trouvent très augmentée, alors que leurs dosages urinaires sont peu augmentés. Ils concluent que cette discordance entre les taux sanguins et urinaires des corticoïdes est à mettre en relation avec un métabolisme modifié par l'acidose diabétique, ralenti par des altérations fonctionnelles hépatiques, ou une atteinte cellulaire diffuse. Ce raisonnement est tout à fait plausible.

Pourquoi ne pas en dire autant pour l'aldostérone : s'il existe une telle discordance entre taux sanguins et urinaires des corticoïdes au cours de l'acido-cétose diabétique, pourquoi ne pas admettre une telle possibilité pour l'aldostérone. Le dosage de l'aldostérone sanguin serait nécessaire.

ETUDE DE LA CHLOREMIE DE DEPART

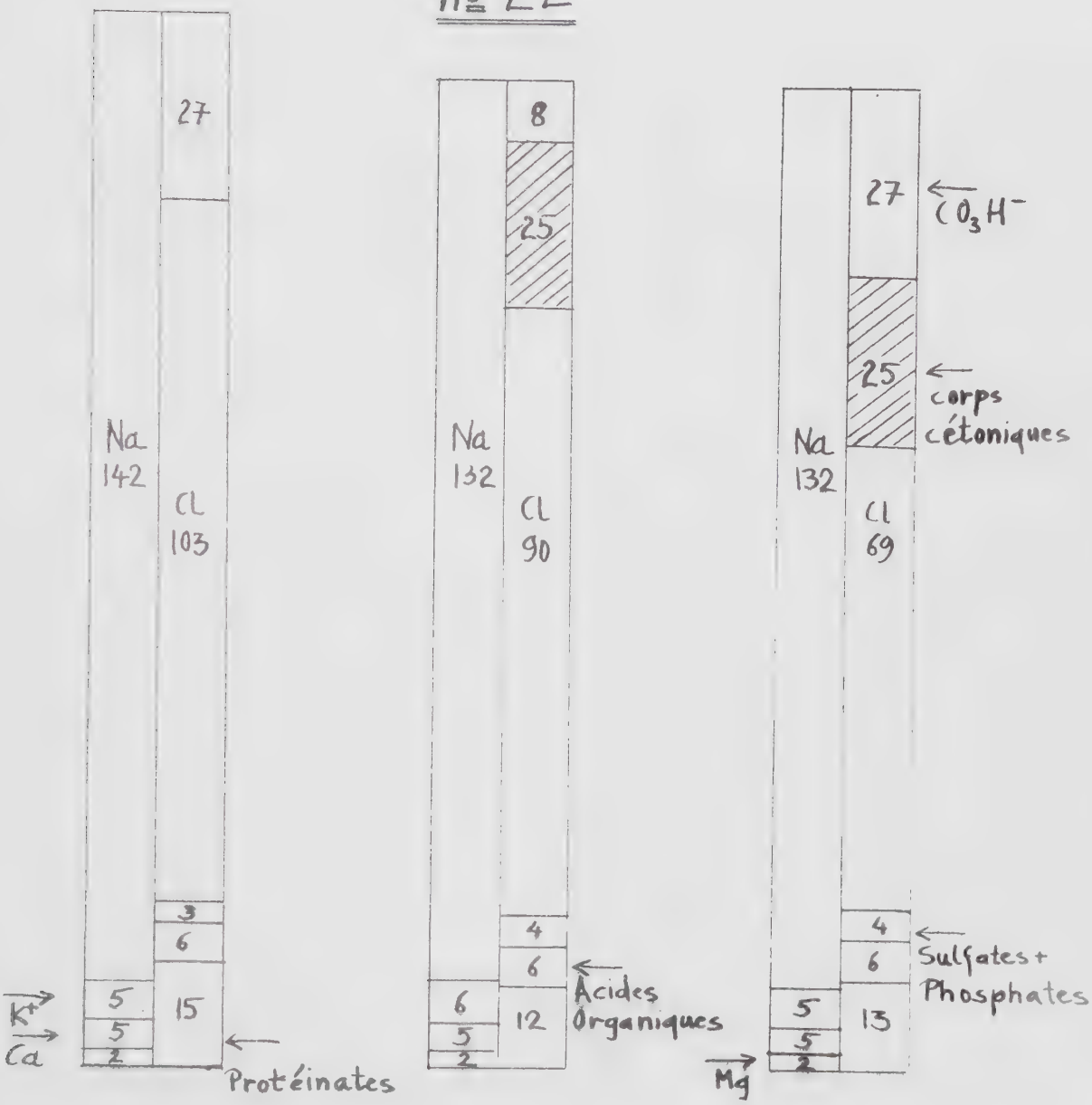
La chlorémie de départ a été schématisée par les graphiques N° 2I, 2Ia et 2Ib. On voit que la chlorémie de départ est assez régulièrement repartie entre 85 et I09 mEq .

9 fois, elle est inférieure à 92 mEq,
I2 fois, comprise entre 98 et I06 mEq,
6 fois, elle est supérieure à I06 mEq,
I0 fois, la chlorémie n'a pas été notée.

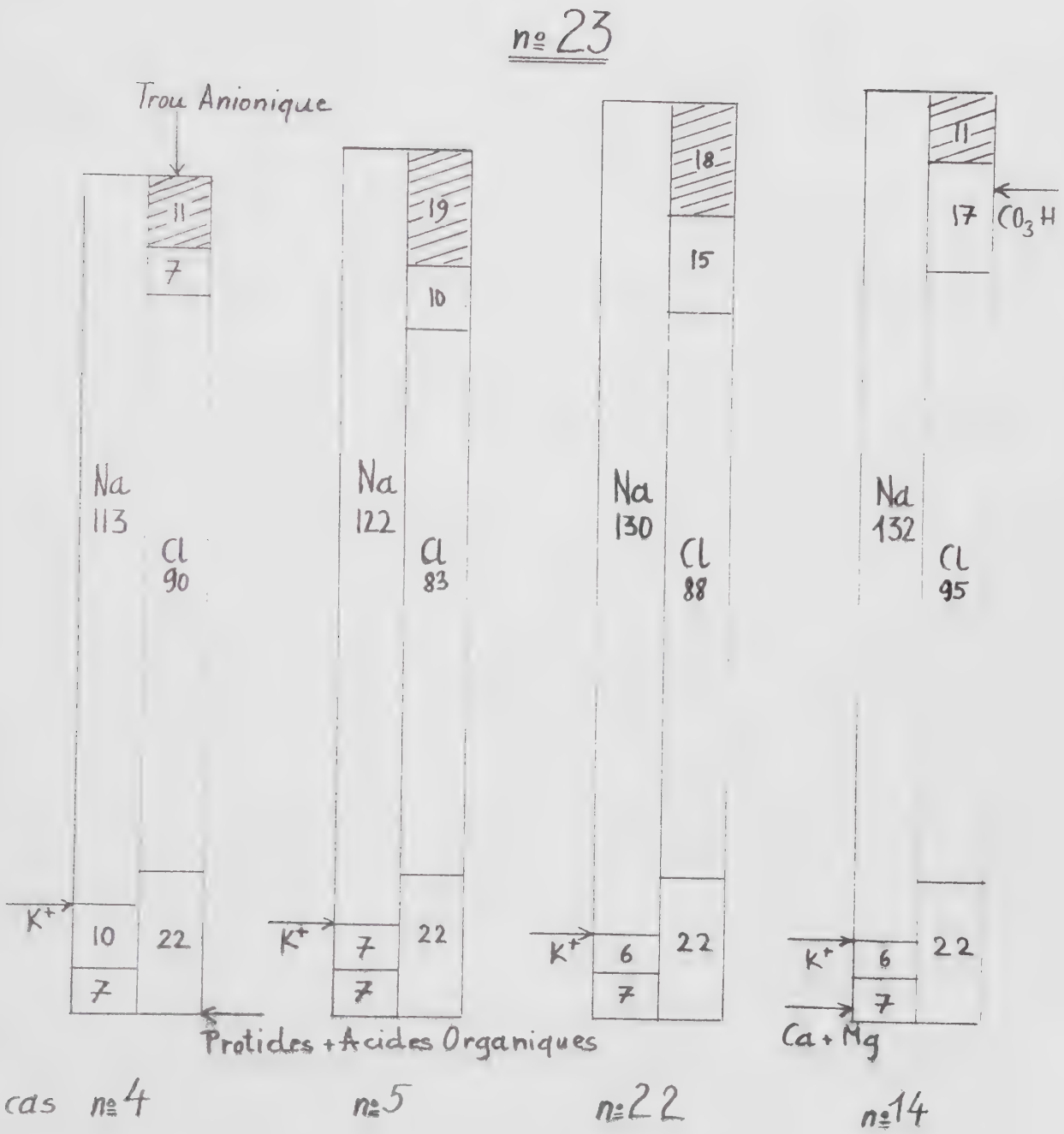
Les tableaux 2Ia et 2Ib ne montrent pas de différences significatives. En fait, ce dosage présente peu d'intérêt en soi.

A noter cependant, qu'en cas de fortes pertes digestives (vomissements), il y a une déperdition chlorurée importante, et de ce fait,

n° 22



Ionogramme normal | Acido-cétose banale | Acido-cétose avec fortes pertes digestives


n° 23
Trou Anionique
11
7
Na
113
Cl
90
19
10
Na
122
Cl
83
18
15
Na
130
Cl
88
11
17
CO_3H
Na
132
Cl
95
K^+
10
22
7
K^+
7
22
7
K^+
6
22
7
K^+
6
22
7
Protides + Acides Organiques
Ca + Mg
cas n° 4
n° 5
n° 22
n° 14

le taux des bicarbonates est relativement plus élevé, le trou anionique créé par les pertes de chlore étant comblé par les corps cétoniques. De ce fait, dans ce cas, le taux des bicarbonates ne traduit pas la réalité du pH qui est bas. Le tableau N° 22 emprunté à Lestradet, explique bien cette particularité.

A propos de quelques-uns des cas ont été reconstitués les deux colonnes des anions et des cations. Sont considérées comme constantes, car ne variant que peu

- le taux du Calcium sanguin : 5 mEq,
- le taux du Magnésium : 2 mEq, pour les cations,

et pour les anions

- le taux des protéïnates : I2 mEq (diminué, car l'acidose diminue l'ionisation des protéïnes),
- le taux des acides organiques : 6 mEq,
  bien que l'acide lactique soit parfois un peu élevé, surtout après le début de traitement par l'insuline.
- le taux des sulfates et des phosphates : 4 mEq,
  qui varierait peu au cours de l'acido-cétose.

Dans le cas N° 4 : la chlorémie est à 90 mEq,
les bicarbonates sont à 7 mEq (I7,5 volumes),
et le trou anionique comblé par les corps cétoniques est à II mEq.

Il s'agit de Mr CHAU..... Jean, qui, ce 3I Décembre I968, vomissait énormément et avait une diarrhée considérable. Il est très probable que son pH ait été très bas ; le coma fut, en effet, très profond et dura 24 heures.

Dans le cas N° 5

concernant le meme Mr CHAU..... Jean, mais un an plus tard,

la chlorémie est à 83 mEq,
les bicarbonates à I0 mEq (23,5 volumes),
et le trou anionique, comblé par les corps cétoniques est de I9 mEq.

Les vomissements là aussi furent très importants, le coma très intense, ayant duré environ 20 heures, également.

Dans le cas N° 22

qui concerne Mme GAS..... Yvonne,

le taux des bicarbonates est relativement élevé : I5 mEq, c'est-à-dire 32 volumes,
la chlorémie est à 88 mEq,
et le trou anionique est de I3 mEq, soit plus que le cas N° 4.

Paradoxalement, et contrairement à ce que dit Lestradet (I), il n'y a pas eu de vomissements ou de diarrhée, ni de coma important. la cétonémie n en est pas moins élevée.

Dans le cas N° I4

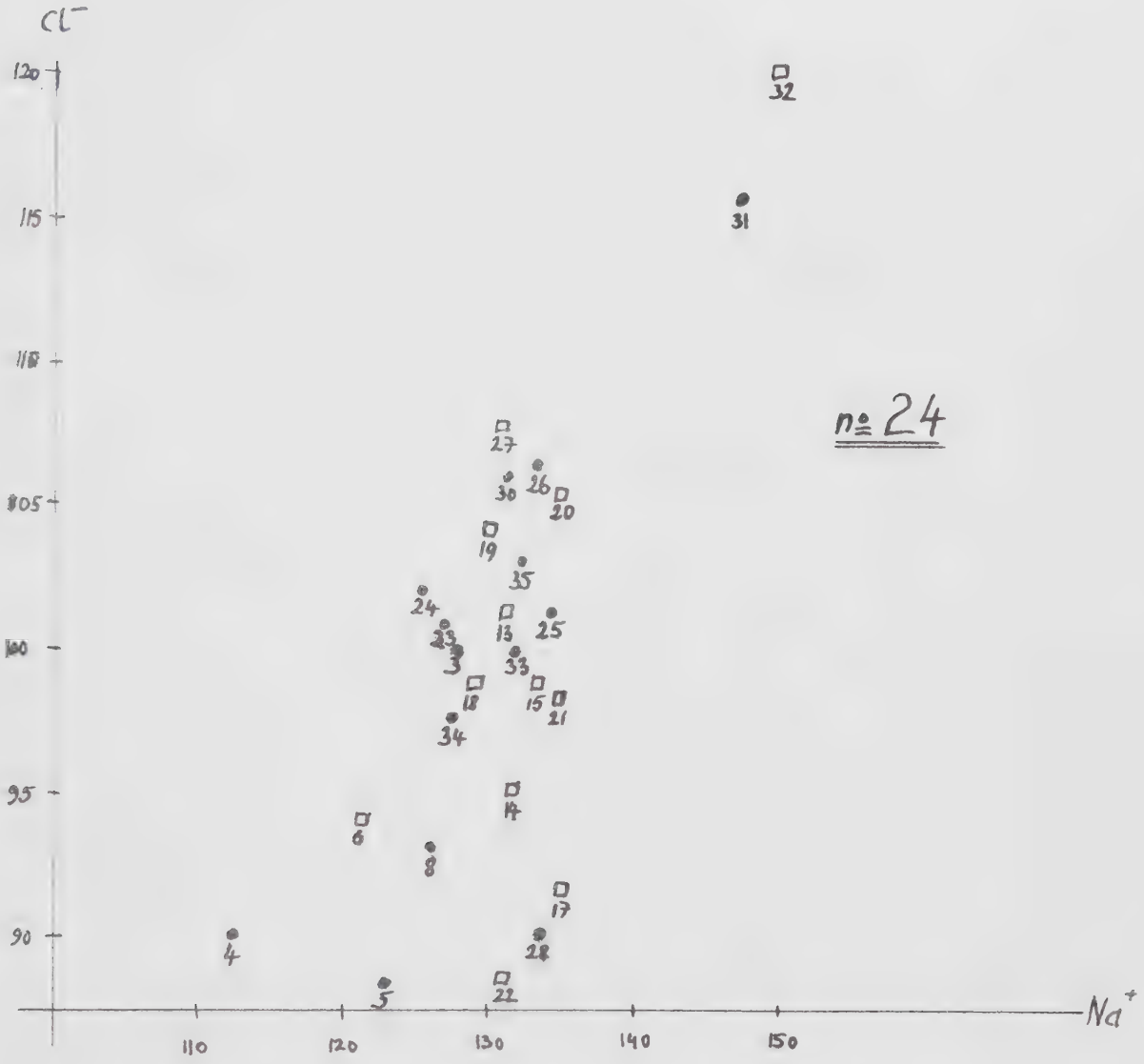
concernant Mlle THAU..... Francine,

le taux des bicarbonates est encore meilleur . I7 mEq.
et le taux des chlorures est à 95 mEq,
et le trou anionique est de II mEq.

Là non plus, les vomissements ne furent pas très abondants; il n'existait en outre qu un coma vigil.

Doit-on dire alors que la R.A n'a plus de valeur pour déterminer la gravité de l'acido-cétose ? Sûrement pas, car les cas à R.A inférieure à 30 volumes semblent plus sérieux, tant par les signes cliniques que par leur difficulté thérapeutique.

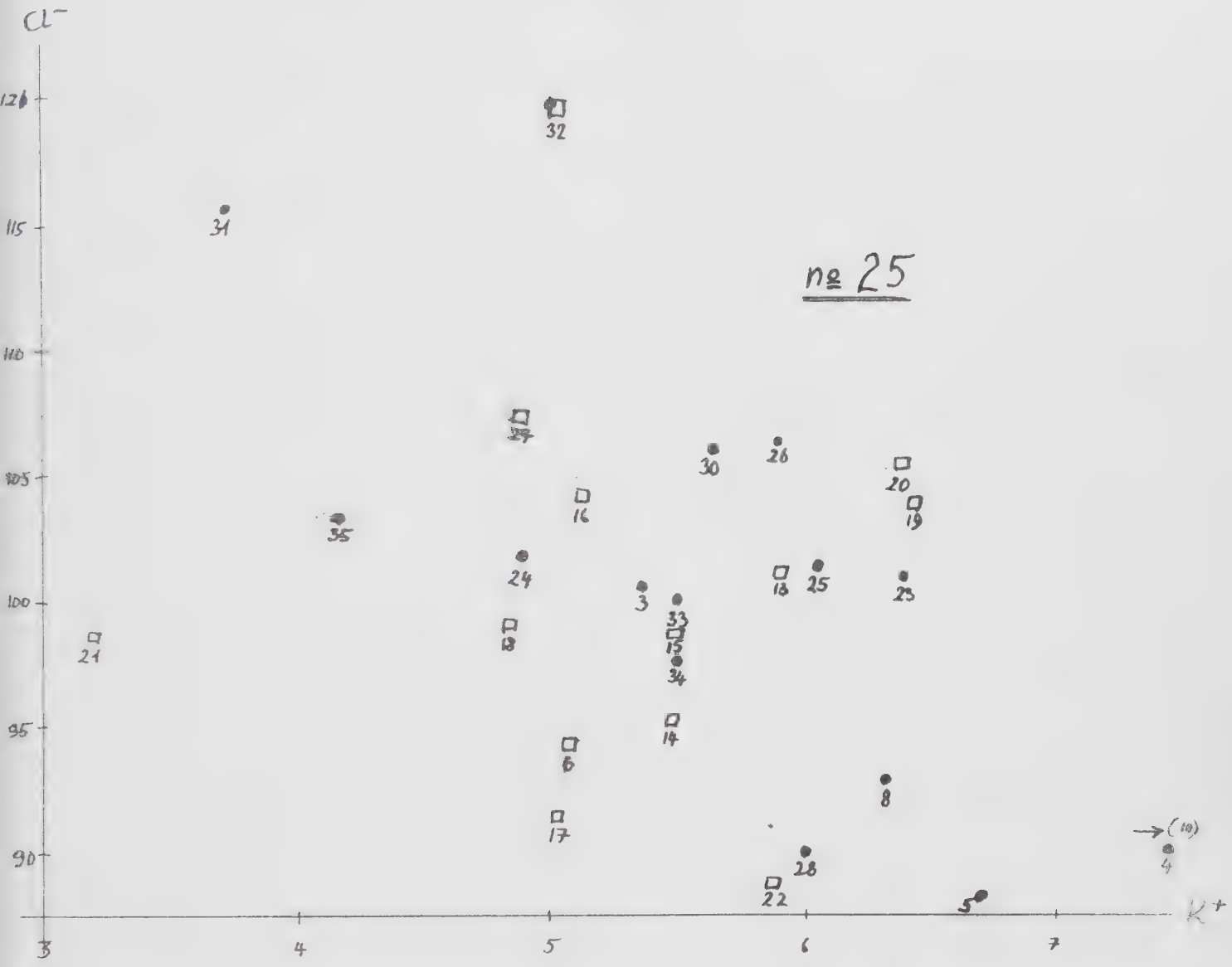
En regardant ces schémas, on voit que le volume des figures traduisant, grosso-modo, l'osmolarité plasmatique va croissant de gauche à droite. Dans les deux premiers cas, la déshydratation fut très importante, surgissant chez un homme vivant seul, venant tard à l'hôpital, buvant peu malgré les pertes hydro-électrolytiques.



n = 24

• R.A. < 30

□ R.A. > 30



nº 25

• R.A. < 30

□ R.A. > 30

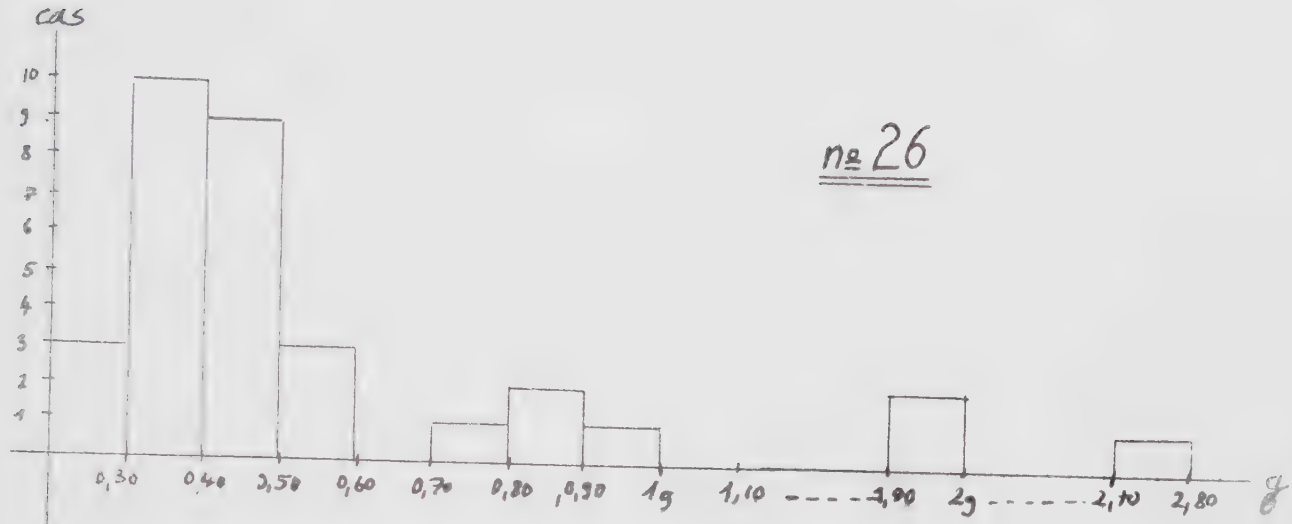
Au contraire, dans les deux derniers cas, il s'agit de femmes dont le mari ou la mère sont à leur dévotion; elles se déshydratent moins, et viennent vite au C H.U. Première différence notable.

Deuxièmement, dans les cas à fortes glycosuries (forte déshydratation), il y a une forte cétonurie, et fuite importante de ces anions; il n'y a donc pas équivalence entre le taux sanguin trouvé et la quantité fabriquée

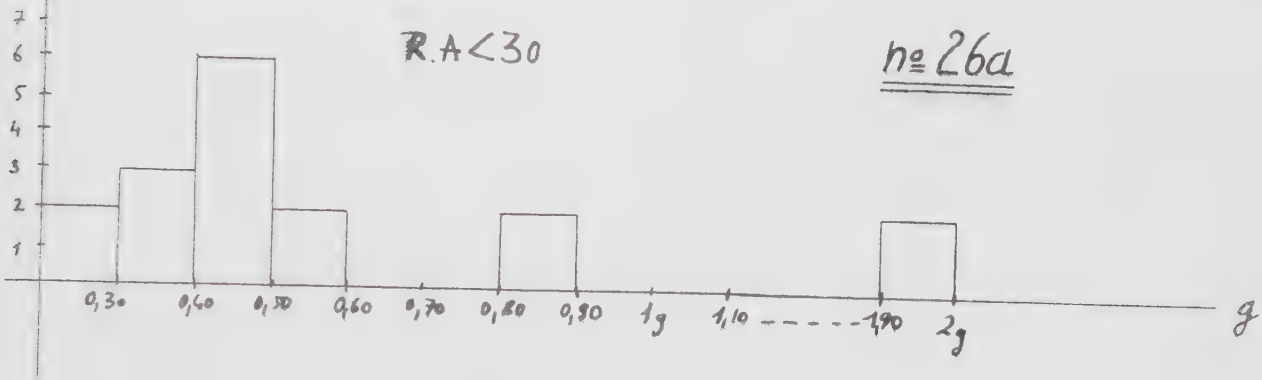
Troisièmement, les deux premiers cas ont une insuffisance rénale nette, avec une urée à I,90 g et I,92 g, tandis que les deux derniers cas ont une urée normale. Il est difficile de tirer une conclusion de cette constatation . il faut noter que les avis divergent quant à la possibilité par le rein de réabsorber des corps cétoniques (I-9); si celle-ci existait, on comprendrait que l'insuffisance rénale l'inhibât, et entraine une cétosurie plus importante, donc une déperdition chlorurée plus faible. Mais cela est infirmé par la constatation de poussées de cétose, ches les diabétiques en insuffisance rénale par Kimmenstiel-Wilson, sans cétosurie. Encore faudrait-il s expliquer sur la nature de l'insuffisance rénale, au cours de ces deux affections différentes.

Le chlore semble donc jouer un rôle très particulier au cours de l acido-cétose diabétique. Le tableau N° 24 montre qu'il n'y a aucune relation entre la natrémie et la chlorémie, et qu'une hyponatrémie n'entraîne pas forcément une hypochlorémie et réciproquement. Il faut remarquer cependant que quand la natrémie est très basse, la chlorémie est basse (cas N° 4, 5, 6 et 8), et quand la tendance hyperosmolaire est forte, la chlorémie est élevée (cas N° 3I et 32). L'ion chlore a donc au cours de l'acidose diabétique un rôle relativement indépendant de l'ion sodium.

Le tableau N° 25 montre l absence de relations entre le chlore et le potassium sanguins de départ.

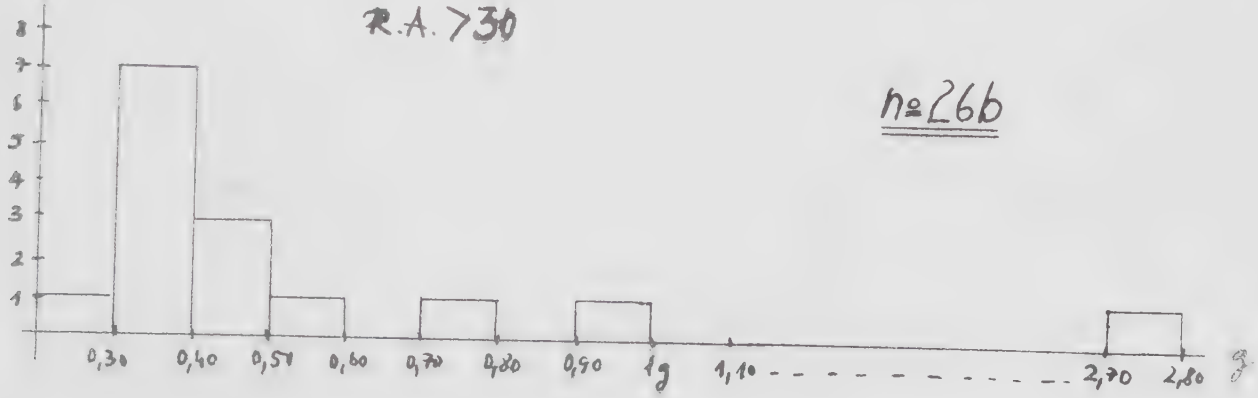


nº 26



R.A < 30

nº 26a



R.A. > 30

nº 26b

urée sanguine de départ

Ce rôle particulier du chlore est à noter lors de la réanimation : en effet, une thérapeutique chlorurée trop importante peut créer une hyperchlorémie, qui retentirait sur les bicarbonates, et donc prolongerait l'acidose. Or, le sérum physiologique, ou le sérum glucosé isotonique, avec addition de sels chlorurés de sodium ou de potassium amènent une grande quantité de chlore. On verra plus loin toute l'utilité de l'emploi de solutés bacarbonatés de sodium

ETUDE DE L'UREE SANGUINE DE DEPART :

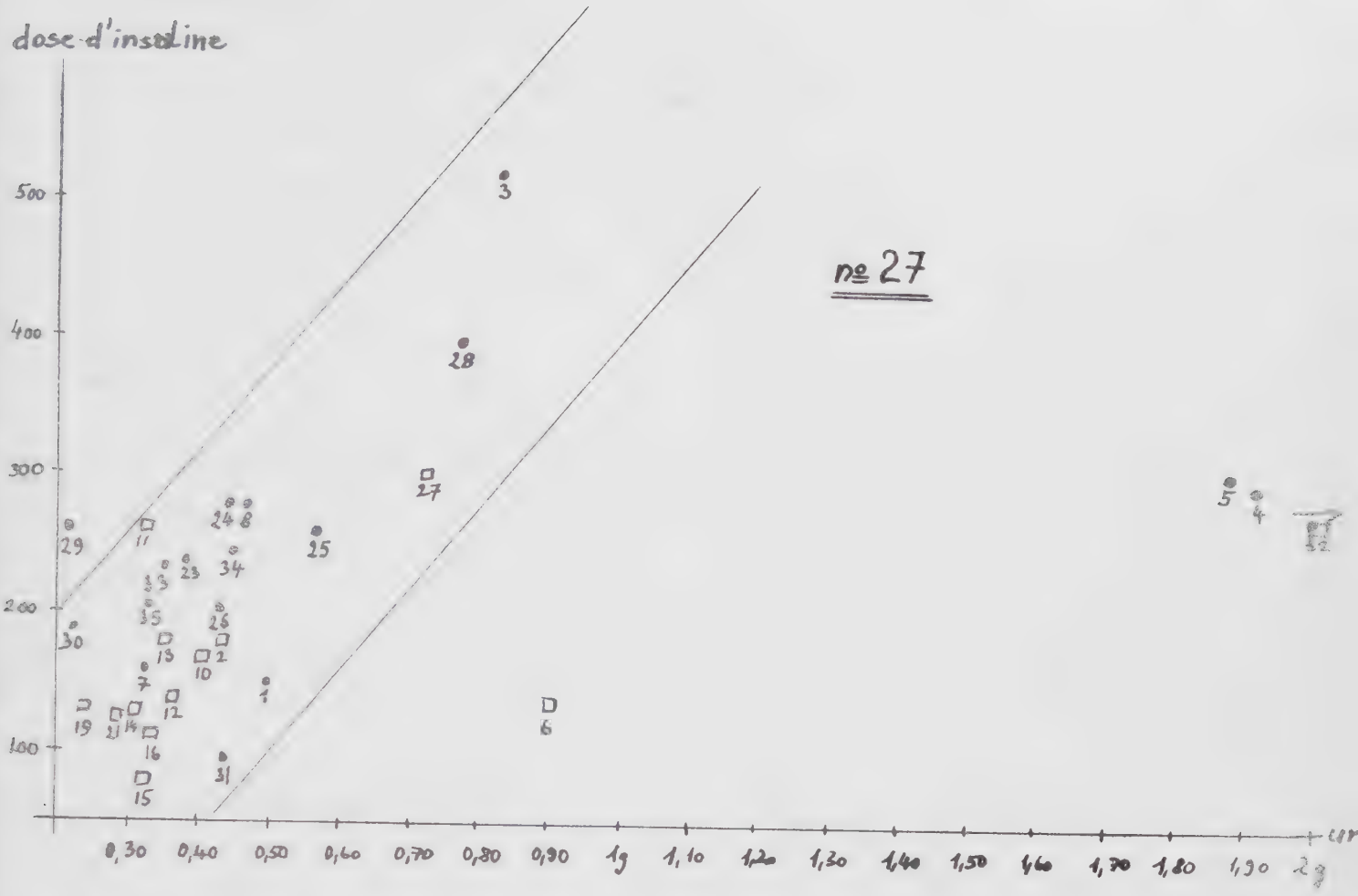
Les tableaux 26, 26a et 26b représentent les taux de départ.

Dans 13 cas, (37 %), l'urée est inférieure à 0,40 g;
dans 12 cas, (34 %), l'urée est comprise entre 0,40 et 0,60 g;
dans 4 cas, (11 %), l'urée est entre 0,70 et 1 g;
dans 3 cas, (9 %), seulement l'urée est supérieure à 1g, respectivement 1,90; 1,92; 2,74.
dans 3 cas, l'urée de départ n'est pas indiquée.

R. Assan (2) note 57 fois une urée supérieure à 0,60 g (soit 37 %).
Plauchu (37) dans 25 % des cas,
Derot (38) note 100 fois une élévation de l'azotémie, soit dans 75 % des cas, mais ne donne pas de chiffres plus précis.

- Quelle est la signification de cette azotémie de départ ?

Il existe dans l'acido-cétose grave, du fait de la glycopénie cellulaire, un état de jeûne cellulaire; de ce fait, on conçoit qu'il existe un catabolisme protidique augmenté. L'existence d'une telle augmentation du catabolisme a été mise en évidence, par de nombreux faits : l'hyper-amino-acidémie est toujours



nº 27

Rapport : urée / dose d'insuline nécessaire pour reduire la cétose.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

importante; l'uricémie est souvent augmentée pouvant provoquer des crises de goutte chez des sujets prédisposés; l'ammoniémie est le plus souvent normale, sauf en cas de déficience hépatique. L'azotémie élevée peut donc bien paraître en rapport avec ce catabolisme exagéré, Lestrade (I) pense qu'elle relève avant tout de ce mécanisme, disparaissant quand l'hypercatabolisme cesse, c'est-à-dire lorsque les cellules sont alimentées normalement.

Si ce catabolisme est en grande partie responsable de l'élévation de l'urée sanguine, celle-ci serait le reflet de l'intensité du désordre métabolique provoqué par la carence insulinique. L'étude

des rapports entre la quantité d'insuline nécessaire pour réduire la cétose, donc pour réduire le trouble initial, et l'azotémie devrait établir une relation entre ces deux paramètres. C'est ce que le tableau N° 27 cherche à établir :

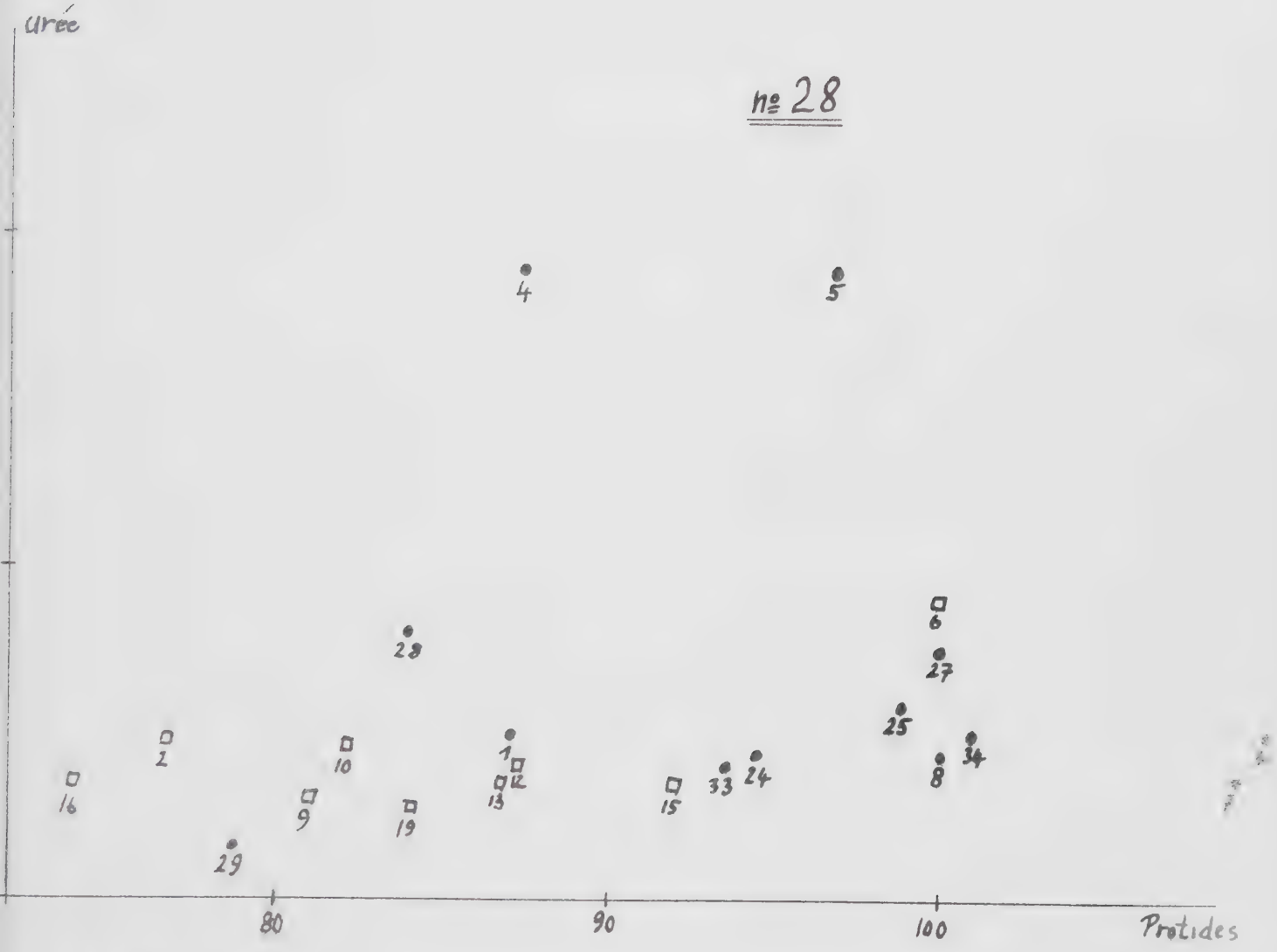
- en abscisses sont portées les différentes valeurs de l'urée sanguine de départ,
- en ordonnées les doses d'insuline nécessaires pour réduire la cétose.

Il semble bien en effet, exister un certain rapport entre ces deux données, mais il n'est pas absolu; si dans l'ensemble, l'hyperazotémie paraît être le reflet du catabolisme azoté accru, de nombreux cas s'écartent du "couloir" ébauché :

- cas N° 4, 5 et 6
- cas N° 32, où il semble bien exister une insuffisance rénale fonctionnelle qui entraîne une translation vers la droite des points représentant ces cas.

- Qu'est-ce que cette insuffisance rénale fonctionnelle ?

Il faut noter que normalement, le rein est capable d'éliminer une quantité accrue d'urée en cas de catabolisme accru. Il y a ici insuffisance rénale. Dérot, Legrain et coll., dans leur livre sur le rein des diabétiques (66), ont prouvé cette insuffisance rénale, en montrant, que, avant tout traitement, les clearances sont habituellement abaissées; l'abaissement des clearances glomérulaire et tubulaire est sensiblement parallèle, et la fraction de filtration reste voisine de la normale. La mesure vraie du flux plasmatique rénal fut réalisée 4 fois par Reubi (67): il est nettement abaissé. Il existerait donc une participation "vasculaire" apparentant le rein et l'acido-cétose à celui du choc. Dans le tableau 28, on a fait le rapport entre l'urée sanguine et le taux des protides, reflétant l'hémoconcentration, et inversement l'hypovolémie. On ne constate pas de relation; la diminution du flux plasmatique entraîné par l'hémoconcentration ne


urée
№ 28
4
5
28
6
27
25
1
2
10
12
34
16
13
33
24
8
9
15
19
29
80
90
100
Protides

• RA < 30
□ RA > 30

semble pas avoir un rôle prédominant dans la constitution de l'azotémie.

Dans une publication récente, (3I), des auteurs roumains ont essayé d'étudier l'influence sur l'osmolarité urinaire d'une charge en glucose, pratiquée chez des sujets sains. En cas de diurèse osmotique forcée, le rein réagit en diminuant l'osmolarité urinaire par diminution de la perte d'électrolytes : ainsi, le rein sain n'élimine plus

que 76 mEq/litre de sodium au lieu de I80,
que I0 mEq/litre de potassium au lieu de 45,
que 6 g/litre d'urée au lieu de 2I,8 g en moyenne.

Physiologiquement, on peut expliquer que, dans l'anse descendante de Henlé, le glucose, qui ne peut être totalement réabsorbé (largement dépassé !), entraine une osmolarité de l'urine telle qu'il ne peut y avoir de phénomène de contre-courant, et l'eau ne peut sortir de l'anse de Henlé qu'en très faible quantité.

Au niveau des tubes distaux, malgré l'influence de l'ADH, et malgré la présence en grande quantité dans la médullaire d'électrolytes (sodium surtout) et de non-électrolytes (urée), la résorption facultative de l'eau est limitée. De ce fait, l'urine définitive devient relativement pauvre en électrolytes et en urée.

Etudiant des cas de diabète aigü décompensé, à reins "fonctionnellement sains", les auteurs roumains constatent les mêmes anomalies avec une élimination uréïque urinaire à 5,20 g/litre, une natriurie à 36 mEq, une kaliurie à I7 mEq; l'osmolarité montant à 788 mOsm.

Effectuons un petit calcul simple montrant bien le déficit des fonctions de la concentration urinaire; pour une glycémie à 5 g par litre, avec un flux plasmatique rénal normal, et un filtrat de I20 ml/mn, la quantité de glucose entraîné est de

600 mg/mn, dépassant de 200 mg/mn le Tmg normal du glucose. Il y a donc perte par 24 H. de 288 g de glucose, soit 1584 mOsm; on voit que deux litres d'urine seraient suffisants pour corriger l'excès osmolaire, puisque la concentration maximale urinaire est de 1200 mOsm. La polyurie est donc le résultat d'un défaut du pouvoir de concentration des urines; ce défaut de concentration entraîne une conservation relative du sodium, et de ce fait une tendance plasmatique à l'hyperosmolarité.

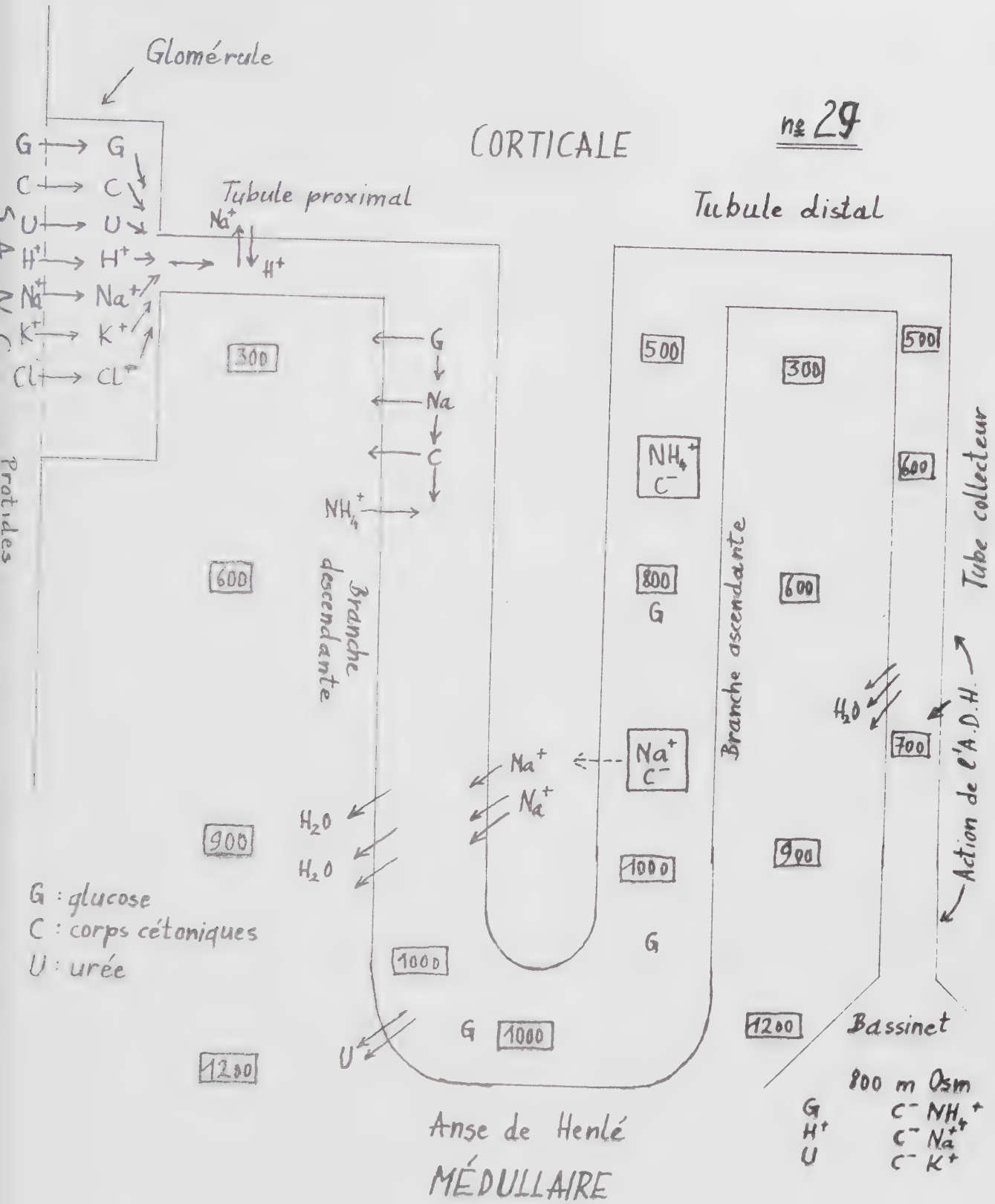
En fait, on ne raisonne pas avec deux autres conditions avec lesquelles le rein doit travailler dans l'acido-cétose, c'est-à-dire justement : la cétosurie massive et l'acidose.

La toxicité rénale des corps cétoniques n'a jamais été démontrée : mieux les concentrations plasmatiques énormes parfois rencontrées s'accompagnant d'une élimination rénale très importante, sont souvent compatibles avec une fonction rénale satisfaisante.

Mais l'élimination des corps cétoniques pose au rein des problèmes supplémentaires, et ils accroissent la charge osmotique augmentant ainsi la polyurie. En outre, leur élimination sous forme de sels neutres dépassent les possibilités de l'ammoniogénèse rénale, les ions H^+ des acides cétoniques s'échangeant contre des ions NH_4^+, et l'ammoniurie peut atteindre des taux de 600 à 1000 mEq par 24 H., au lieu des 40-60 mEq quotidiens habituels.

Comme l'élimination des corps cétoniques sous forme d'acides libres ne peut se faire en quantité importante, qu'à un pH urinaire inférieur à 5,4, taux rarement rencontré, il y a formation de sels de sodium ou de potassium; ce fait explique la quantité importante de sodium et de potassium perdue par l'organisme au cours de l'acido-cétose diabétique.

L'acidose enfin, n'est pas vraiment compensée par le rein, c'est-à-dire que l'acidité titrable urinaire, si elle est supérieure à celle rencontrée normalement (20-40 mEq/l), atteignant des taux de 88 mEq/l, n'arrive pas au taux maximum expérimentalement



Le rein dans l'acido-cétose

rencontrés (plus de 100 mEq/l), et que le pH urinaire ne descend guère au-dessous de 5,2 - 5,4, alors qu'il peut descendre à 4,5. Autrement dit, l'échange Na^+ contre H^+, et Na^+ contre K^+ est perturbé lors de l'acidose diabétique, peut être en raison de l'osmolarité importante intra-tubulaire.

Au total, au cours de l'acido-cétose diabétique, on peut résumer l'insuffisance rénale fonctionnelle par le schéma N° 29

Le tubule initial reçoit une urine légèrement hypertonique en raison du glucose et des corps cétoniques; à ce niveau s'effectuent des échanges entre ions H^+ et Na^+, Na^+ contre NH_4^+ etc.., et il y a réabsorption de glucose au maximum des possibilités, peut être aussi de corps cétoniques.

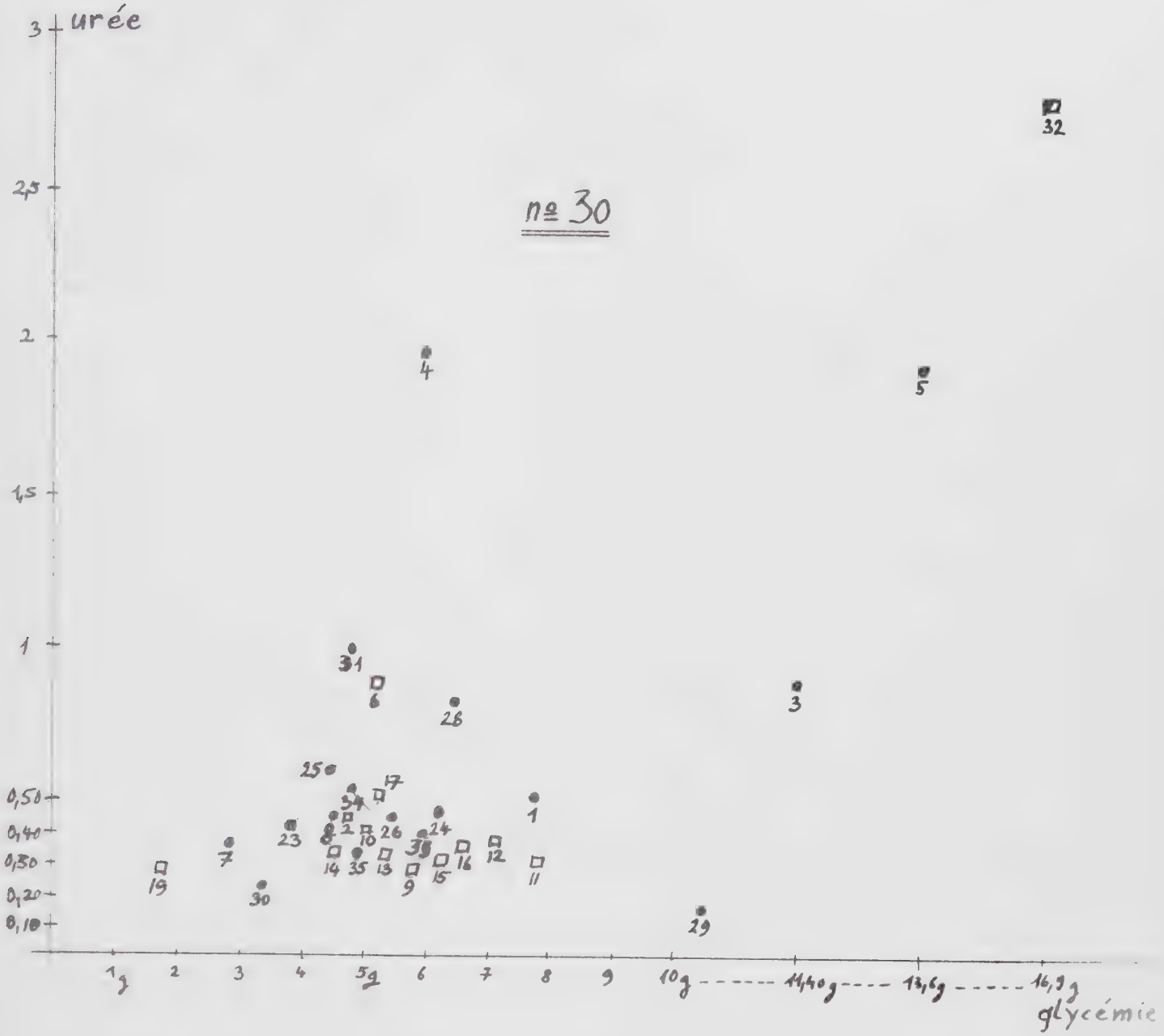
Au niveau de l'anse descendante, il y a certes sortie d'eau du fait de l'osmolarité croissante de l'interstitium, mais cette sortie d'eau est freinée par le glucose intra-tubulaire.

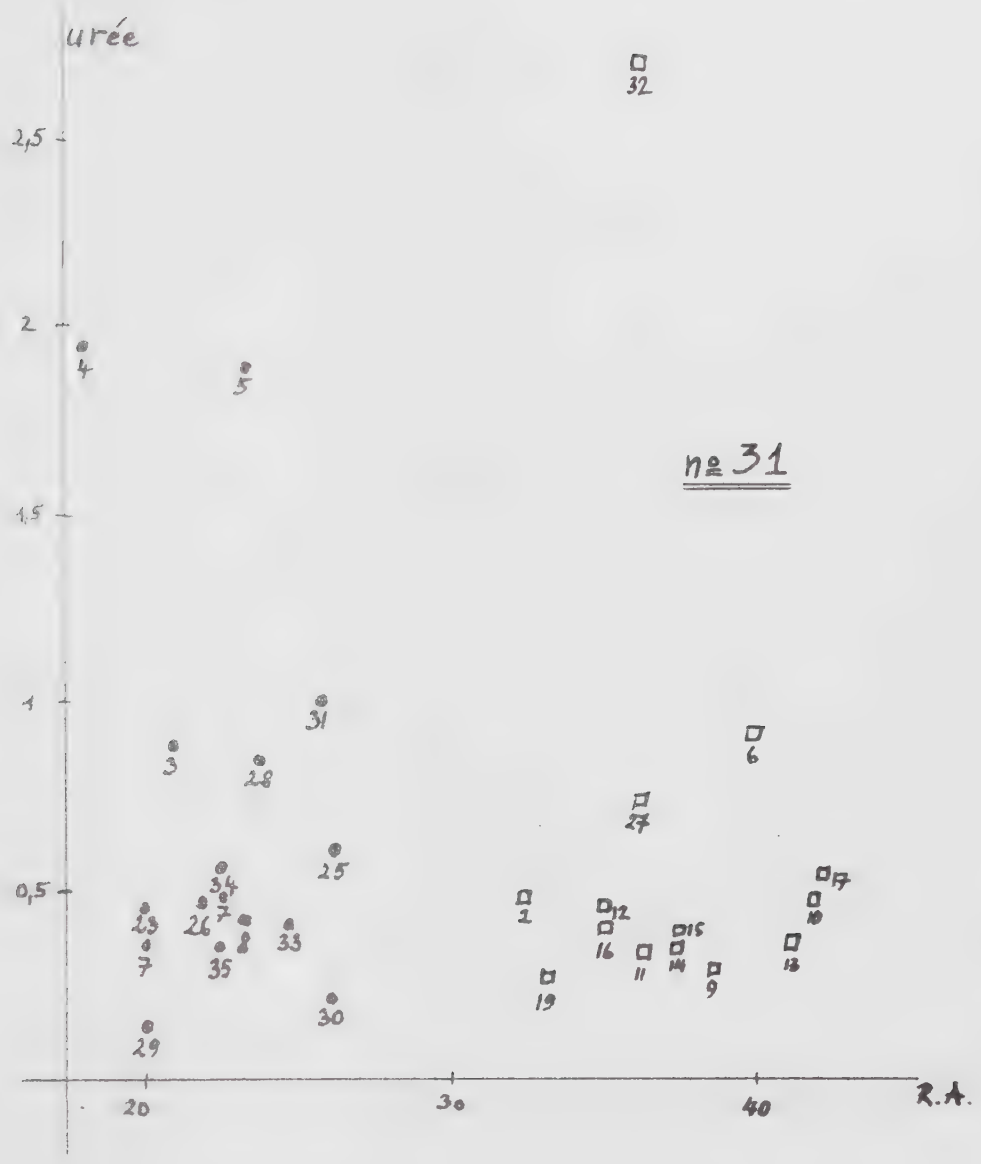
Au niveau de l'anse ascendante, qui serait imperméable à l'eau, le sodium ne peut être excrété en raison des corps cétoniques auxquels il est obligé d'etre lié; il en résulte une diminution de l'acidité titrable ; cette faible élimination d'ions H^+ se fait au dépens d'ions K^+

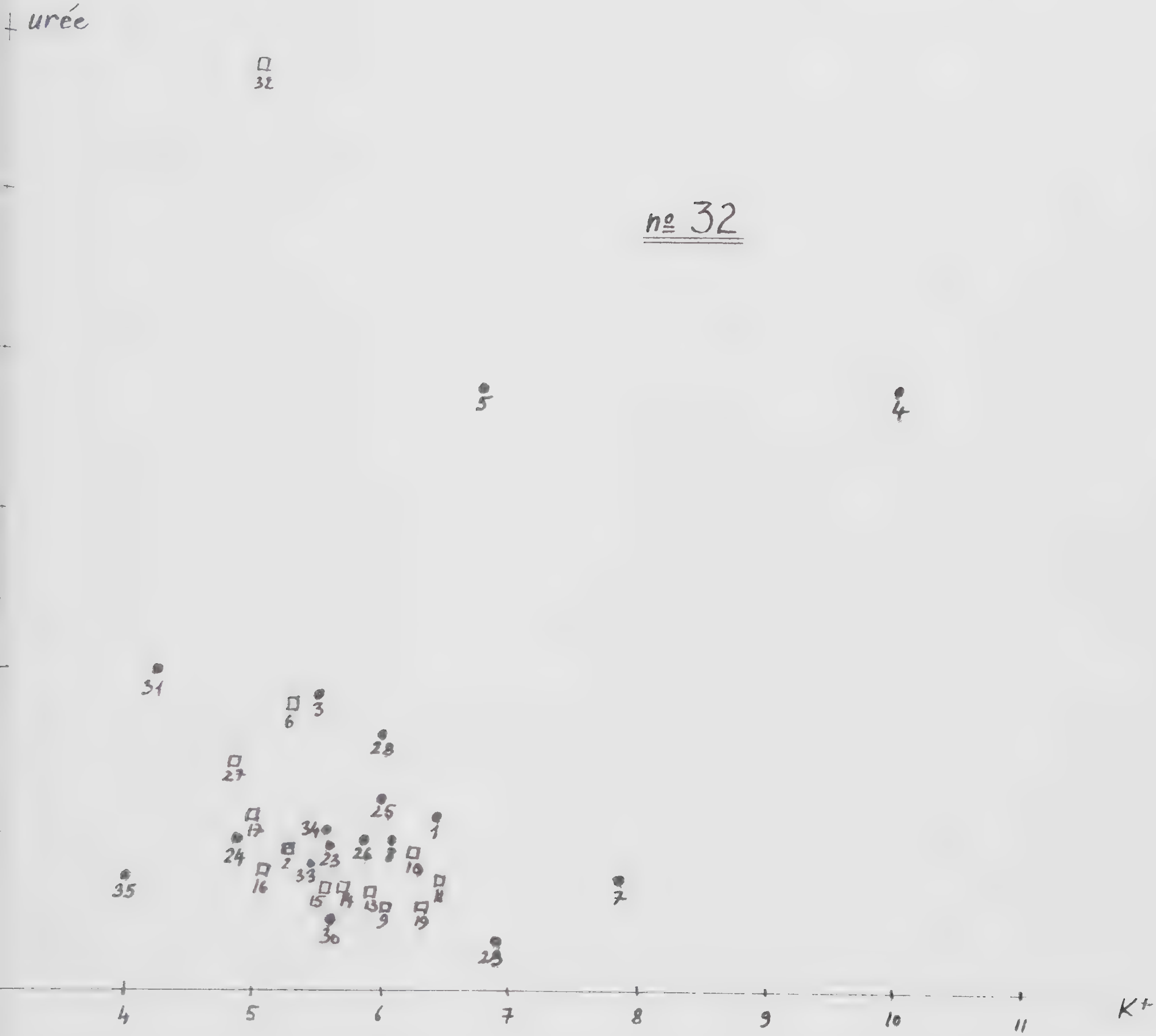
Enfin, l'urine arrive au tube contourné distal encore hypotonique; elle perd de l'eau au niveau du tube collecteur, ceci sous l'action de l'ADH, cependant moins que la capacité maximale possible.

L'insuffisance rénale fonctionnelle de l'acido-cétose est donc nettement différente de celle observée au cours du coma hyperosmolaire, sans acidose, sans cétosurie, où la réabsorption du sodium est possible, et se fait au maximum des possibilités accroissant l'hyperosmolarité.

Un point reste à souligner : au niveau de la médullaire rénale se produit un déséquilibre important, avec notamment


urée
3
2,5
2
1,5
1
0,50
0,40
0,30
0,20
0,10
n° 30
1g
2
3
4
5g
6
7
8
9
10g
11,40g
13,6g
16,9g
glycémie


urée
2,5
2
1,5
1
0,5
20
30
40
R.A.
nº 31


urée
nº 32
K+
4
5
6
7
8
9
10
11

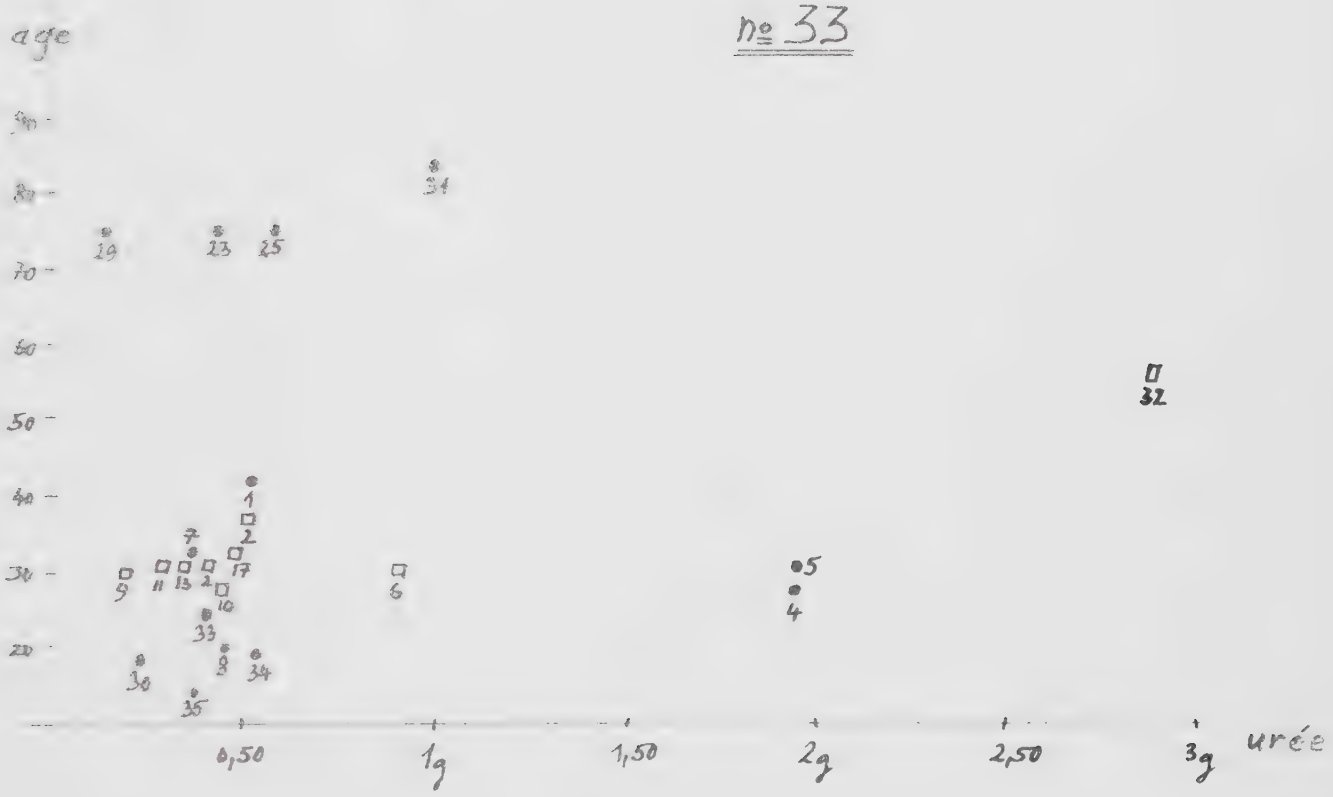
diminution progressive de l'osmolarité interstitielle (défaut d'apport de sodium). A la longue, on s'imagine facilement que ce défaut de sodium puisse entrainer des altérations anatomiques, qui sont, en fait, pratiquement toujours réversibles. La connaissance de quelques cas d'insuffisance rénale initiale qui se prolonge quelques jours, fait parler de néphropathie tubulaire du coma diabétique.

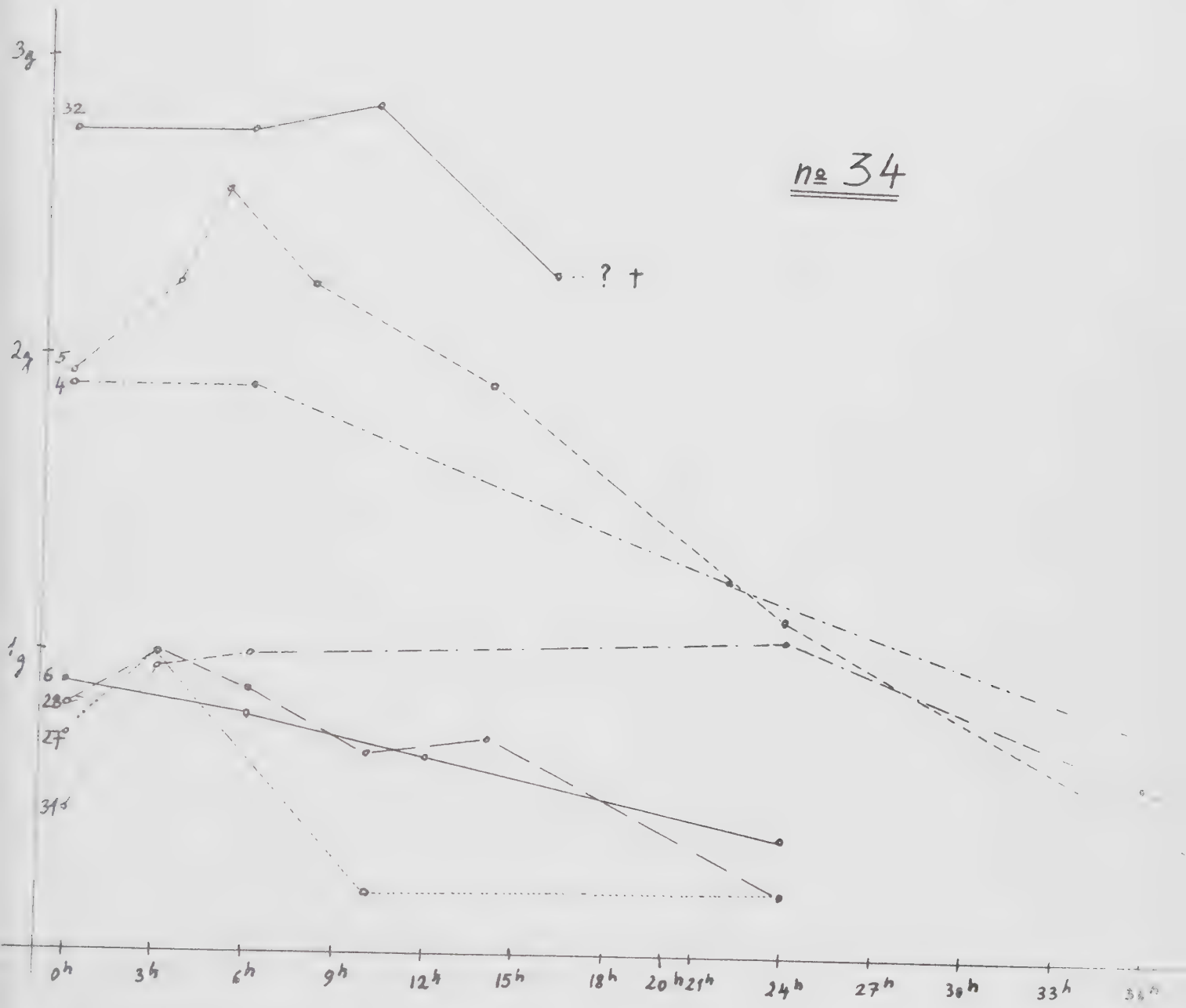
- Quel est le retentissement de cette insuffisance rénale sur le métabolisme glycémique, la R.A, la kaliémie ?

Un abaissement important de la filtration glomérulaire peut entrainer une diminution importante de la glycosurie, donc une augmentation de la glycémie. Le schéma N° 30 indiquant les relations entre la glycémie et l'urée de départ, montre qu'il existe certes une relation grossière entre les deux paramètres, mais qu'elle est très floue et non constante, et quelques cas échappent très nettement à cette affirmation. En outre, la signification d'un tel rapport peut aussi bien signifier que l'hyperazotémie n'est que le simple reflet des acido-cétoses graves avec forte hyperglycémie (excrétion de cortisol très augmentée).

Le tableau N° 3I montre l'absence de relation entre l'acidose et l'insuffisance rénale fonctionnelle; l'insuffisance rénale fonctionnelle ne semble pas ajouter une acidose rénale à l'acidose cétonique; par contre, on sait qu'elle diminue un peu l'excrétion maximale d'acidité titrable. A l'inverse, l'acidose ne semble pas influencer beaucoup le rein, mais la R.A est là un mauvais examen pour juger de ce fait, puisqu'elle ne traduit pas de façon absolue le pH.

Le tableau N° 32 montre que l'hyperkaliémie rencontrée ne dépend pas de l insuffisance rénale; il n'y a pas de relation entre ces deux valeurs, meme approximative. On admet que c'est l'acidose qui est responsable de cette hyperkaliémie contras-


nº 33
age
80
70
60
50
40
30
20
34
19
23
25
32
1
2
7
9
11
13
2
17
10
6
5
4
33
8
34
30
35
0,50
1g
1,50
2g
2,50
3g
urée



nº 34

Evolution de l'azotémie

tant avec une déplétion potassique urinaire. Certes, une insuffisance rénale constitue un élément favorable au développement d'une hyperkaliémie (cas N° 4 et 5), mais l'hyperkaliémie est aussi très élevée alors que l'urée est normale (cas N° 7, N° 29) et il existe parfois une hypokaliémie avec urée élevée (cas N° 3). Au total ce schéma est peu démonstratif et doit inciter à la prudence dans la prescription de potassium au cours de la réanimation en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle, et surtout à vérifier souvent la kaliémie, lors de sa correction. Le cas N° 32 illustre tragiquement ce problème, car elle est probablement décédée d'une erreur dans l'administration du potassium et d'hyperkaliémie.

Le tableau N° 33 montre, que dans cette série de malades, l'âge n'est pas un facteur aggravant net de l'insuffisance rénale. Cette série est, bien sur, trop limitée, pour conclure valablement. Tchobroutsky (66), pour 64 malades, note que les sujets jeunes peuvent avoir une azotémie normale ou élevée, alors que les sujets de plus de 50 ans, avaient une azotémie élevée; ce ne fut pas le cas dans l'observation N° 29, concernant Mme GAS.... 75 ans, qui fait une acido-cétose grave avec une urée à 0,I5 g au départ.

La dernière caractéristique de cette insuffisance rénale est sa rapide régression sous traitement; sur le tableau N° 34 est indiquée pour les 7 cas avec hyperazotémie notable au départ, l'évolution de cette azotémie. On voit que la régression est rapide; pour le cas N° 32, concernant Mme BUC...., décédée très rapidement, on ne peut évidemment juger sainement de l'évolution; en outre, il s'agissait d une forte poussée de cétose, avec hyperosmolarité importante. Un petit fait curieux est rencontré : 6 fois sur 7 l'azotémie commence par augmenter au début de la réanimation, pour diminuer ensuite. Il est difficile d'expliquer ce phénomène.

CONDUITE THERAPEUTIQUE
DANS LE SERVICE

La seconde partie de cette étude statistique est centrée sur la thérapeutique employée dans le service.

PREMIERS SOINS :

A l'arrivée du malade, sont pratiqués outre les examens biologiques habituels, qui ont servi pour l'étude de la première partie, les examens d'urine
albuminurie, acétonurie, glycosurie.

On met en route une perfusion de façon rapide. Jamais dans le service, il n'y a eu besoin de recourir à une dénudation veineuse, malgré l'agitation présentée par certains malades. Cette attitude est logique, car les veines d'un diabétique sont à conserver précieusement. En outre, la dénudation veineuse peut être l'origine d'une septicémie ou d'une phlébite localisée : deux décès auraient pour cause cette infection locale, d'après Assan (2), et deux dans la série de Dérot (37).

Il n'y a jamais eu d'aspiration gastrique dans le service; ce fait découle plutôt de l'absence d'indication que d'une volonté délibérée. Cependant, l'aspiration de façon continue accroît le déficit hydro-électrolytique. Des vomissements fréquents, quelquefois favorisés par une gastroparèsie, doivent faire surveiller de près le malade comateux ou seulement obnubilé, et modérer dans ce dernier cas la réanimation par voie buccale tant que les vomissements durent. Il faut se tenir prêt en cas de besoin à aspirer rapidement le malade. Dérot (37) insiste à juste titre sur cette mesure prophylactique, ayant enregistré

un décès par inondation trachéale après vomissements.

Reste le problème du recueil des urines.

Chez un malade conscient, il semble très logique de ne pas poser de sondes à demeure, en particulier en raison du risque infectieux sur des reins souvent déjà un peu déficients. Chez l'homme, en outre, ce catéthérisme peut être l'occasion de fausses routes, et de troubles plus importants. Dans les 35 cas qui concernent le travail,

2I fois il y a eu sondage vésical,
concernant : 7 fois des hommes,
I5 fois des femmes.

Pour les 7 cas masculins,

2 fois, il y avait un coma profond,
3 fois, le malade était très obnubilé,
I fois, il n'y a pas d'indication précise sur la conscience,
I fois, le malade était conscient.

Pour les I5 cas féminins,

2 fois, il y avait un coma profond,
3 fois, il y avait un coma net,
3 fois, on note une obnubilation ou une agitation parfois très intense,
6 fois, la malade était consciente,
I fois, l'état de conscience n'est pas indiqué.

Si on étudie le risque infectieux, on note que :
6 fois, il y a eu une infection urinaire consécutive de façon nette :

- 2 fois sont notés de nombreux polynucléaires altérés sans germe retrouvé à l'examen cyto-bactériologique des urines,
- 2 fois a été trouvé un colibacille,
- I fois un klebsiella

- I fois protéus et candida

Enfin, une fois est noté un traitement anti-infectieux urinaire.

Ce risque infectieux est donc présent de façon importante puisqu'on le retrouve 7 fois pour 22 sondages vésicaux, soit dans 30 % des cas.

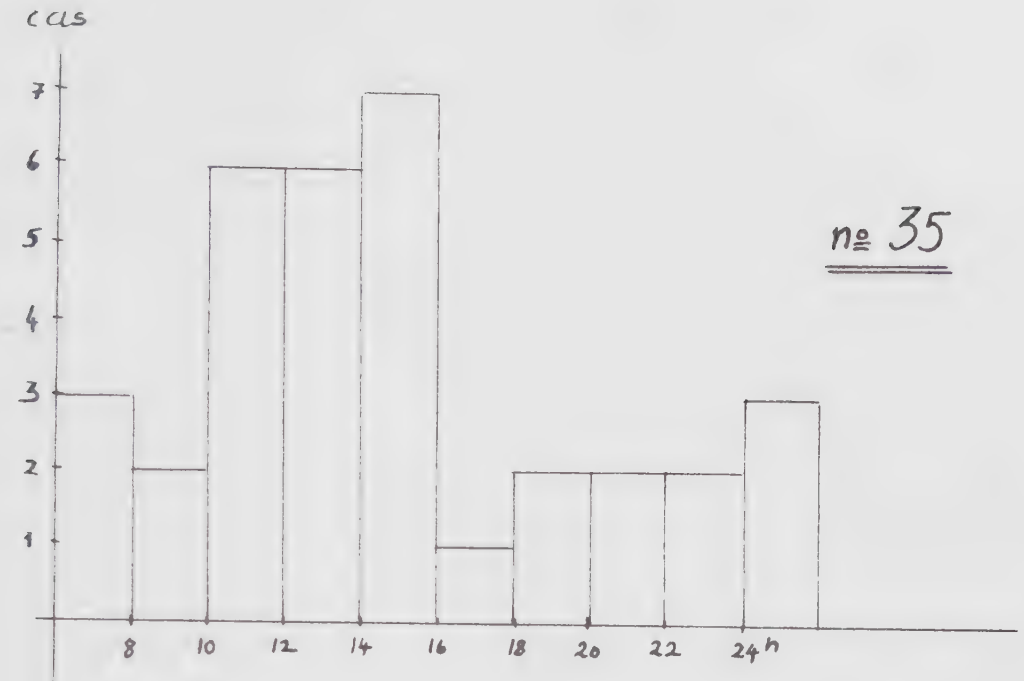
- Quel est l'avantage important pouvant contrebalancer ce risque ?

Dans l'observation N° I4, où il n'y a pas eu de sondage vésical, est notée une difficulté nette à recueillir des urines, d'où une déficience dans la surveillance du traitement; vers la I2ème heure, lors de la disparition de la cétose, s'est produite une hypoglycémie très importante à 0,27 g, avec sueurs et début de coma, vite jugulé grâce aux soins diligents de l'équipe infirmière. L'impossibilité d'avoir des urines est devenue dans ce cas précis dangereuse.

Dans l'observations N° 35, c'est pour les mêmes raisons qu'on a fini par sonder la jeune malade, en raison de 2 périodes de I heure, et 3 heures sans glycosurie, passées inaperçues en raison de l'absence d'urine.

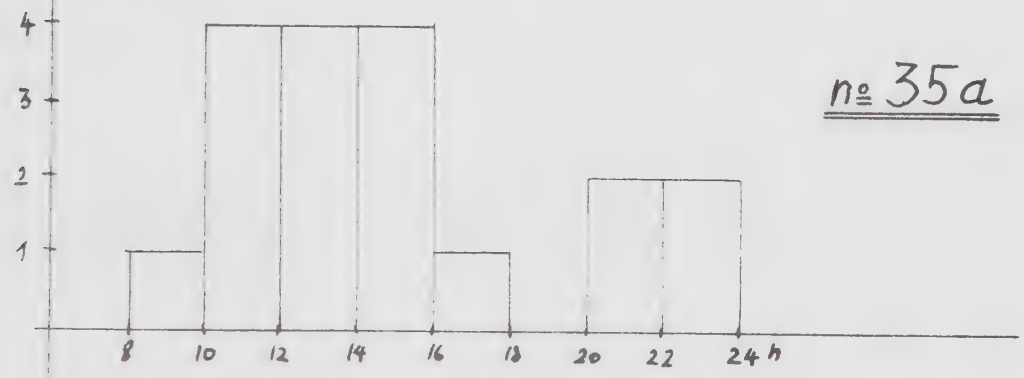
En fait, l'avantage de sondage urinaire est la certitude de recueillir toutes les urines du malade. Or, dans le service, la surveillance de l'évolution de l'acido-cétose diabétique décompensée se fait presque uniquement par la surveillance régulière et attentive de la glycosurie et de la cétosurie, avec de temps à autre un examen sanguin. Les prises de sang répétées, en effet, finissent par altérer les veines du diabétique : quand on connait l'urgence parfois impérieure de perfuser du glucosé à 30 % en cas d'hypoglycémie, ou de traiter le collapsus de l'acido-cétose, on comprend le respect du "capital veine" du malade.

En outre, dans le service, il n'a jamais été rencontré d'infection urinaire sévère, et à condition de laisser la sonde que le minimum



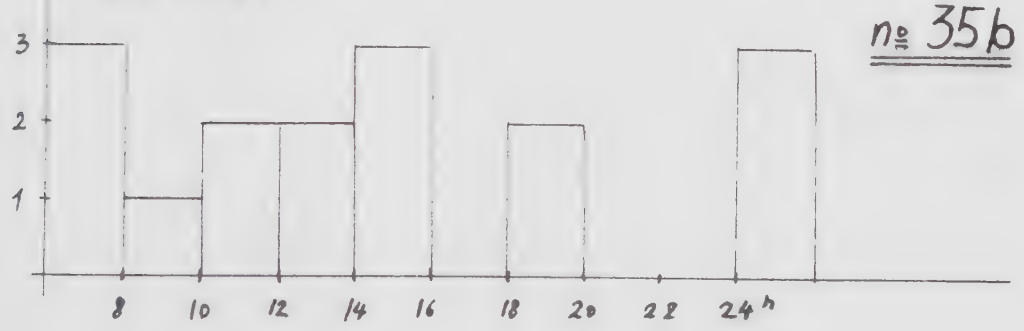
nº 35

R.A. < 30



nº 35a

R.A. > 30



nº 35b

Durée de la cétose

de temps nécessaire, et que sa pose soit faite de façon très stérile, il semble que le sondage doive être prescrit larga manu, pour pouvoir suivre correctement l'évolution.

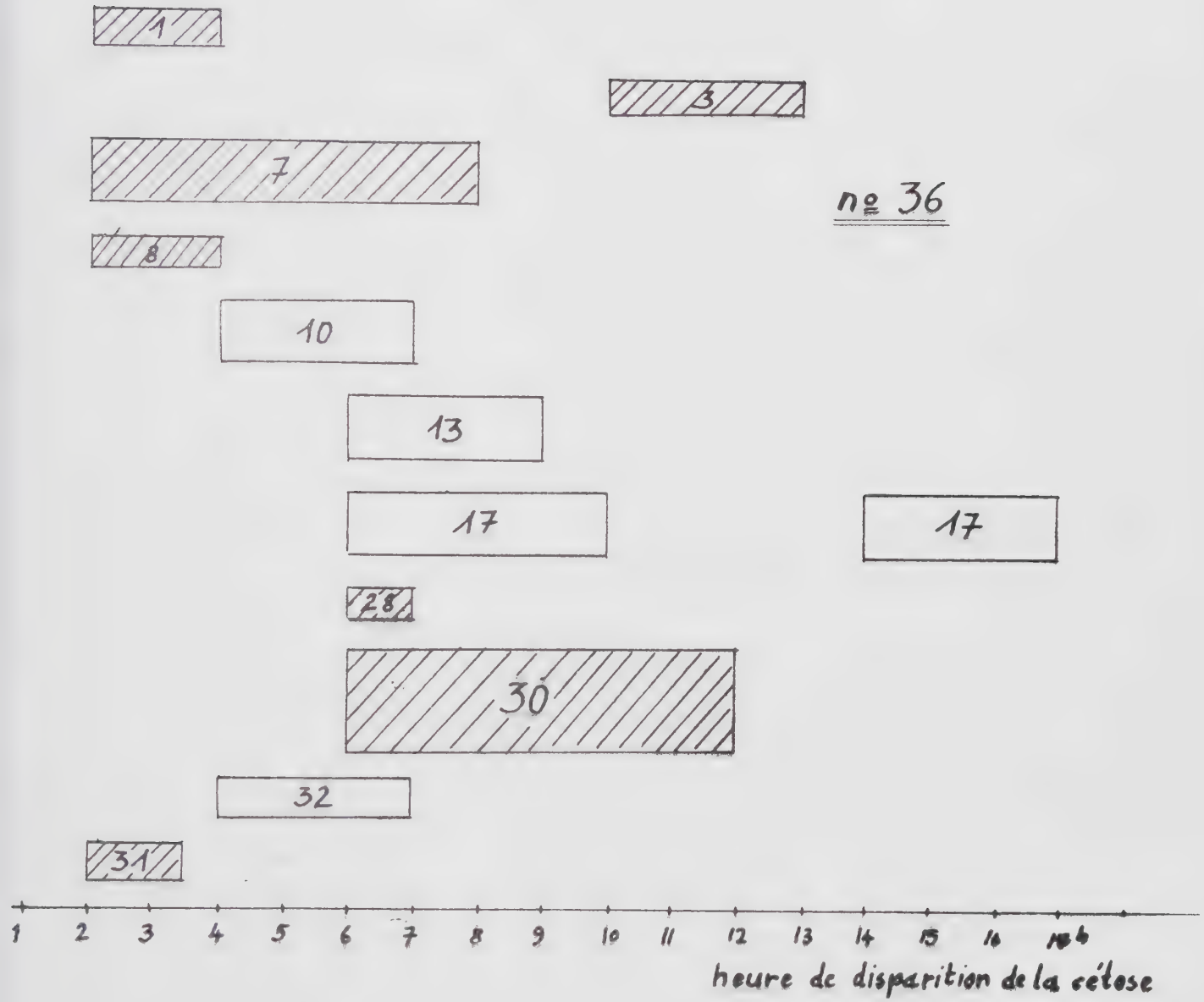
DUREE DE LA CETOSURIE :

La disparition de la cétose étant le but principal de la réanimation, la durée de la cétonurie a été notée dans les tableaux 35, 35a, 35b. Ils montrent que la cétose a duré au minimum 5 heures, au maximum 37 heures. Dans la majorité des cas, elle a disparu en IO à I6 heures (I9 cas sur 37). Dans les pages suivantes seront étudiées les diverses mesures thérapeutiques qui peuvent modifier cette durée.

L'étude des cas où la cétose dure plus de 20 heures, montre que les doses d'insuline utilisées, étaient faibles (inférieures à 250 unités pour les 24 premières heures); le cas N° 3 fait exception à la règle, mais il y avait une gangrène du pied gauche favorisant peut-être la cétogénèse.

Les cas à cétosurie réduite en moins de 8 heures concernent 2 cas où la R.A est peu touchée (35 et 36 volumes), avec un trou anionique peu important (7 à 8 mEq), traités énergiquement. Le cas N° I7 comporte aussi une faible atteinte de la R.A (40 volumes), avec un trou anionique de I5 mEq, mais les faibles doses d'insuline feront réapparaître la cétosurie par la suite, à la IIème, puis à la I9ème heure de la réanimation.

Les tableaux 35a et 35b séparent les cas avec forte acidose des autres. Paradoxalement, ce sont dans les cas à faible acidose que se recrutent les 3 cas avec cétosurie se prolongeant après 24 heures de réanimation : ce qui prouve que les acidoses peu importantes doivent être prises en considération de façon énergique aussi.


1
3
7
nº 36
8
10
13
17
17
28
30
32
31
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
heure de disparition de la célose

Il est un phénomène qui survient souvent, c'est la réapparition de la cétosurie, au décours de la réanimation. II fois ce phénomène a été noté soit dans 3I % des cas. Le tableau N° 36 indique de façon imagée le comportement de ces II cas : montrant le moment de réapparition par rapport au moment de sa disparition, sa durée, l'importance de cette cétosurie de retour. Elle est toujours due à une inadaptation des doses d'insuline, ou du glucose. Elle sera revue plus loin. Elle module cependant l'impression de rapidité de guérison dans ces 35 cas.

Voici la comparaison avec les séries témoins déjà citées.

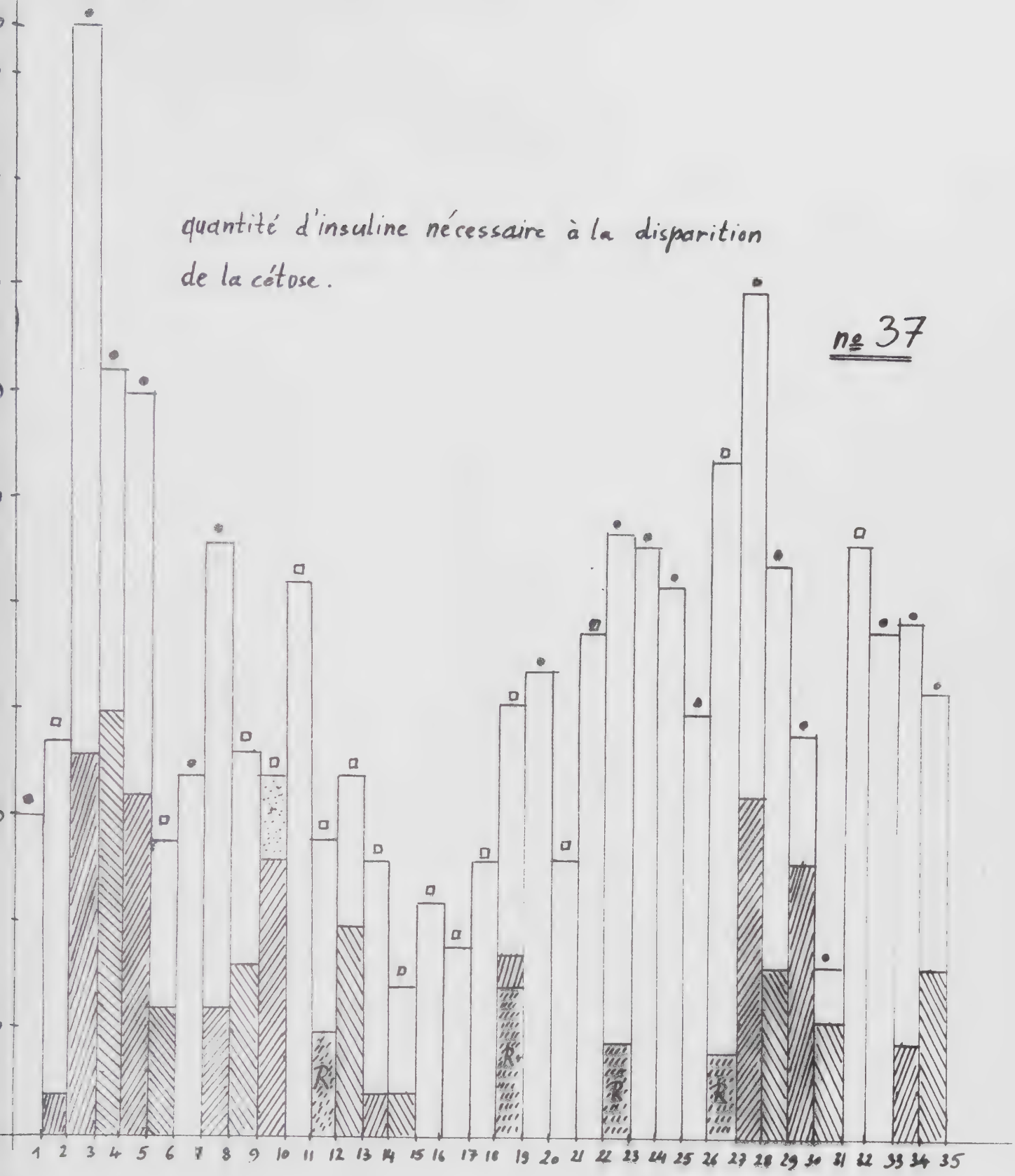
Dérot (I963)(38) : note une disparition de la cétose en moyenne en moins de I8 H., avec 4 cas au-delà de 30 H.; 7 cas de rechutes de cétosurie.
Mortalité 6 %.

Assan (I969)(2) : disparition I08 fois en moins de I2 H.
35 fois en moins de 20 H.
réapparition dans I4 cas.
Mortalité 8,3 %.

Plauchu (I970)(37) : disparition entre 24 et 72 H. dans 25 %
entre 4° et 6° jour : 37 %
au-delà du 6ème jour: 3I %
pas de rechutes dans les 48 premières heures.
Mortalité 7,5 %.

quantité d'insuline nécessaire à la disparition de la cétose.

n° 37



• RA < 30
□ RA > 30

R : Insuline - retard
▨ : Insuline injectée en IM
▧ : Insuline injectée en IV

□ : Insuline injectée en SC

INSULINOTHERAPIE

Il faut maintenant étudier les doses d'insuline nécessaires pour réduire la cétose.

Le tableau N° 37 permet de se faire une opinion des doses utilisées : chaque cas y est figuré, et à chaque cas, sont séparées les doses administrées, par voie veineuse, et celles par voie sous-cutanée. Sont séparés aussi les cas avec acidose importante, de ceux avec acidose modérée.

Tout d'abord, il apparaît nettement qu'il y a une différence entre les deux séries : les cas avec R.A supérieures à 30 volumes nécessitent en moyenne moins d'insuline pour obtenir la disparition de la cétose. A noter des cas où les doses administrées sont peu importantes, notamment le cas N° 3I, malgré une R.A de départ de 25,9 volumes, où les doses d'insuline nécessaires furent de 60 unités d'Actrapid en IV., et 20 unités en SC.; doit-on chercher l'explication dans le fait qu'il s'agit d'une acido-cétose révélatrice, chez une femme de 83 ans ?

Dans l'ensemble, cependant, les doses d'insuline sont assez peu importantes par rapport aux statistiques publiées :

Assan (2) note des doses rarement inférieures à 200 unités (4I malades),
le plus souvent (II3 malades), elles sont de l'ordre de 200 à 600 unités pendant les I2 premières heures.

Dans les statistiques étrangères, citées par Assan et Dérot, on note déjà seulement pour les 3 premières heures :

Joslin - Marble	:	320 à 800 unités,
Duncan - Gil	:	400 à 800 unités,
Daughaday	:	350 à 375 unités.

Ces doses paraissent importantes. Lestradet (I) cite comme doses nécessaires des doses variant entre 200 et 400 unités, pour les 24 premières heures. J.D.Romani (39) indique des doses initiales de l'ordre de 40 à 200 unités, moitié par voie intra-veineuse, moitié par voie sous-cutanée sans indiquer les doses totales.

Une seule statistique donne des doses d'insuline, globalement plus faibles, celles de Plauchu (37), avec des doses entre 30 et I50 unités d'insuline ordinaire pour les 24 premières heures, avec reprise rapide de l'insuline de type retard; cependant, dans cette étude, jamais la cétose n'est signalée réduite avant 24 heures.

Les fortes insulinothérapies préconisées ont pour risque majeur l'apparition d'une hypoglycémie, mais ce phénomène est le plus souvent combattu par les perfusions de sérum glucosé; si le glucose est indispensable au cours de la réanimation, une forte glycémie augmente la diurèse osmotique, et finalement ne corrige qu'un des aspects du trouble. Les différences de doses entre les statistiques citées phus haut, et même le tableau N° 37 suggèrent qu'une partie de l'insuline administrée ait un effet nul. Deux questions viennent à l'esprit.

Il serait intéressant d'étudier le taux maximum d'utilisation de l'insuline, au début du traitement de l'acidocétose. Quel est en effet, le mécanisme d'action intime de l'insuline ? On n'émet que des hypothèses.

Actuellement, on parle plutôt d'action de surface de l'insuline : l'insuline isotopique semblant se fixer sur le sarcolemme de la cellule musculaire (Edelmann, Schwart), "dilatant" les pores cellulaires, et permettant un passage d'eau et de glucose. Bessmann (symposium sur l'insuline de Brookhaven I965) (68), pense que l'insuline serait la jonction topographique entre l'hexokinase et la chaîne des transporteurs d'électrons des mitochondries : autrement dit, elle permettrait à l'hexokinase d'agir sur le glucose, en le transformant en glucose-6-phosphate.

Zierler (68), au cours de ce même symposium, étudie les mécanismes d'action possibles de l'insuline sur le potentiel de membrane, et sur le flux ionique transmembranaire; il suppose qu'il existe une combinaison de l'insuline avec certains sites de la membrane.

Même si ces hypothèses semblent divergentes, elles ont toutes en commun le fait que l'insuline ait un site, où elle occupe une place; une fois cette place occupée, et compte-tenu de la dégradation de l'enzyme-insuline, on ne voit pas ce que d'autres molécules d'insuline viendraient ajouter. Peut-être existe-t-il un taux maximum d'utilisation ?

Deuxième point, non étudié, quelle est l'excrétion de l'insuline ? On sait que la molécule de base a un poids de 6000, avec peut-être des agrégats de plusieurs molécules, réalisant des polymères de poids moléculaire de 36.000 à 48.000.

Si le devenir de l'insuline est sa dégradation hépatique, on note à l'état normal, pour le sujet sain, un passage de I à 2 % à travers le rein, se retrouvant biologiquement active dans les urines. Aucune étude n'a été faite, semble-t-il, sur l'élimination urinaire de l'insuline pendant l'acido-cétose; pourtant si on note déjà souvent une légère albuminurie, il est probable que le rein laisse filtrer encore plus facilement une molécule plus légère. Le taux physiologique de l'insuline plasmatique chez l'adulte est d'environ I5 µU par ml. Une injection intra-veineuse de 60 unités d'insuline (doses citées couramment au départ), réalise un taux de charge de 5 milli-unité par ml, soit 300 fois plus élevé que normalement : la déperdition rénale doit sûrement être très importante.

Une des raisons qui poussent les auteurs à donner des doses de départ fortes est la fameuse insulino-résistance de l'acido-cétose diabétique. On appelle insulino-résistance, dans ce cas précis, le fait qu'il y a nécessité de doses d'insuline (plusieurs centaines d'unités en quelques heures), sans aucune

mesure avec la secrétion physiologique (40 unités par 24 H.), ou avec les doses d'insuline exogène suffisantes pour équilibrer le diabète. C'est en fait plus une augmentation des besoins qu'une résistance. Il faut noter que dans les 35 cas présentés, les doses nécessaires sont moins fortes que celles indiquées par les auteurs; plus loin sera abordé le problème de la voie d'administration qui semble jouer un rôle. Mais la démesure des doses administrées par rapport aux doses quotidiennes reste très nette.

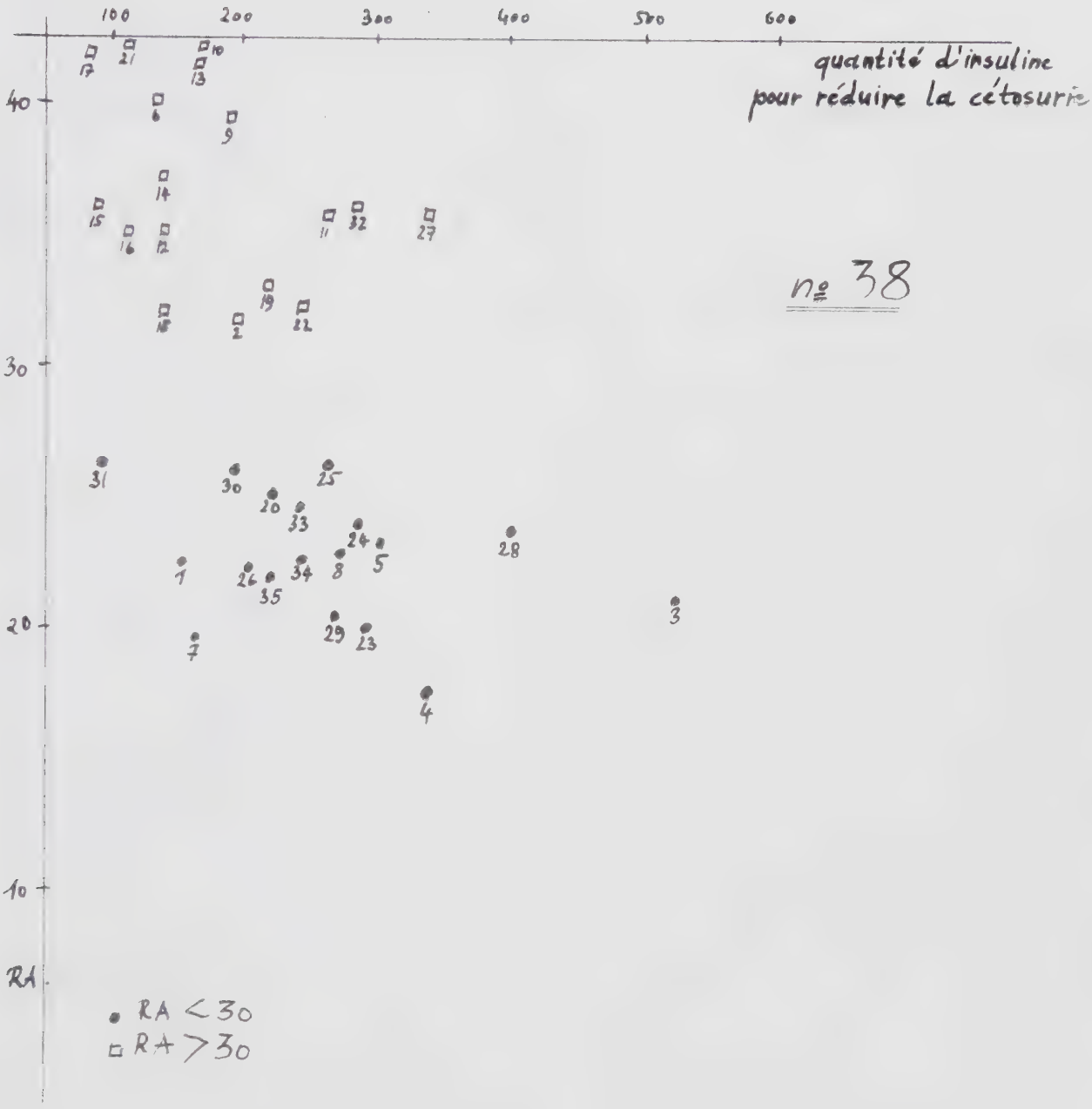
- Quels mécanismes invoque-t-on pour expliquer cette insulino-résistance ?

L'acidose pourrait jouer un rôle. Guest, Meckler et Knowler (69) ont montré que l'acidose entraînait une diminution de l'absorption de glucose par la cellule; cette acidose aurait un rôle par la perte de K^+, et peut être de magnésium intra-cellulaires (Lestradet). C'est pourquoi cet auteur conseille de corriger rapidement l'acidose et le déficit potassique, pour permettre à l'insuline de retrouver son efficacité optima.

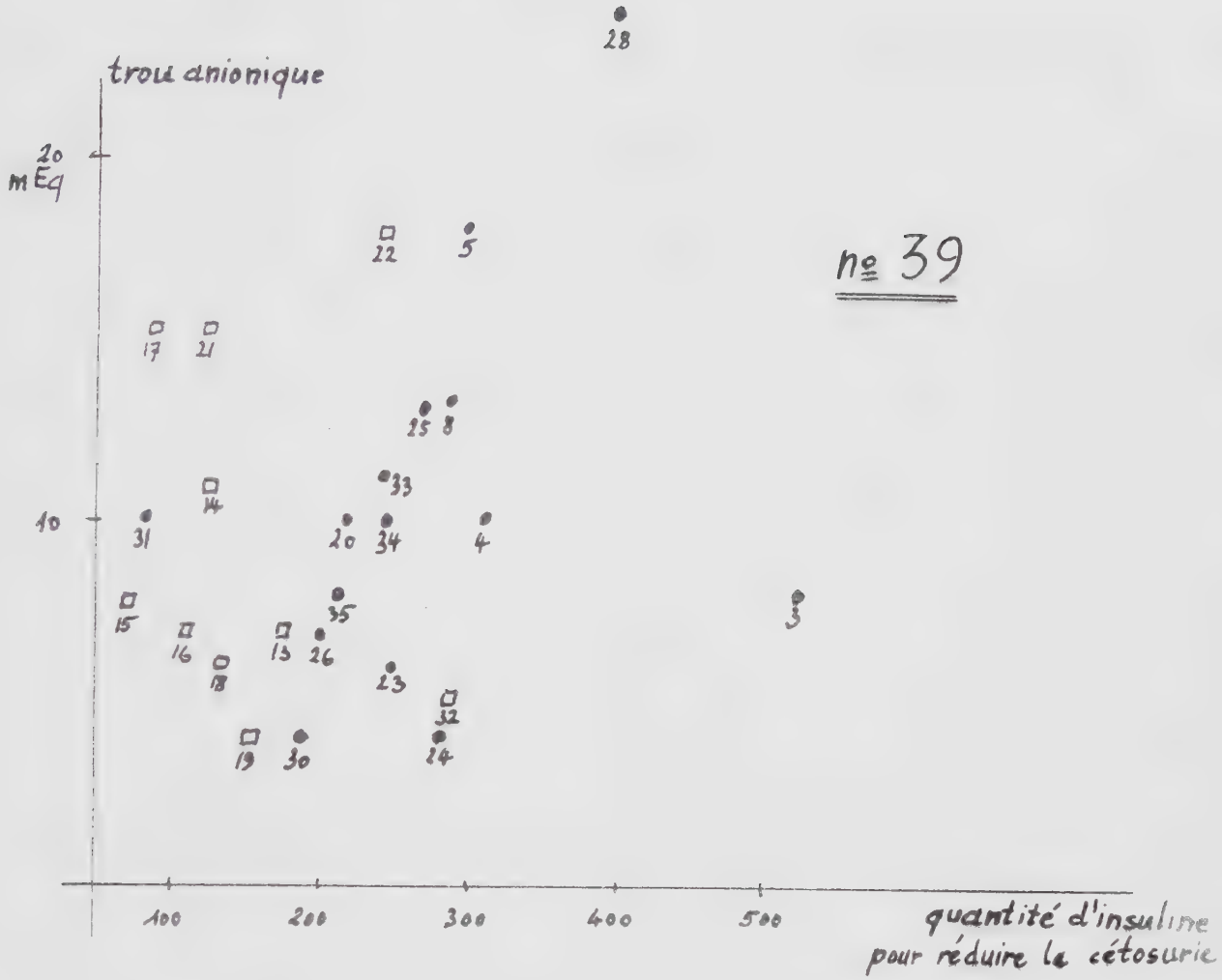
Des inhibiteurs plasmatiques autres que les anticorps anti-insuline ont été trouvés par Field (7), lors de la cétose diabétique, il s'agit d'une alpha-1 globuline, non lipoprotéïque. L'auteur montre que ce n'est ni le cortisol, ni la STH, ni le glucagon, ni l'insulinase. Elle agirait, non pas par interférence avec la liaison de l'insuline sur le muscle, mais semble-t-il après la liaison d'elle-même et de l'insuline au muscle.

On a cité l'élévation du taux des acides gras plasmatiques comme pouvant jouer un rôle; expérimentalement, cette augmentation pourrait inhiber la pénétration du glucose dans la cellule, et Dauchy et Protin (40) ont encore montré récemment cette augmentation des acides gras.

L'élévation des hormones à action anti-insulinique est certaine; cortisol, hormone somatotrope et catécholamines; les lactates, les pyruvates et même les corps cétoniques indirectement, pourraient jouer un rôle par compétition avec la pénétration cellulaire du glucose.



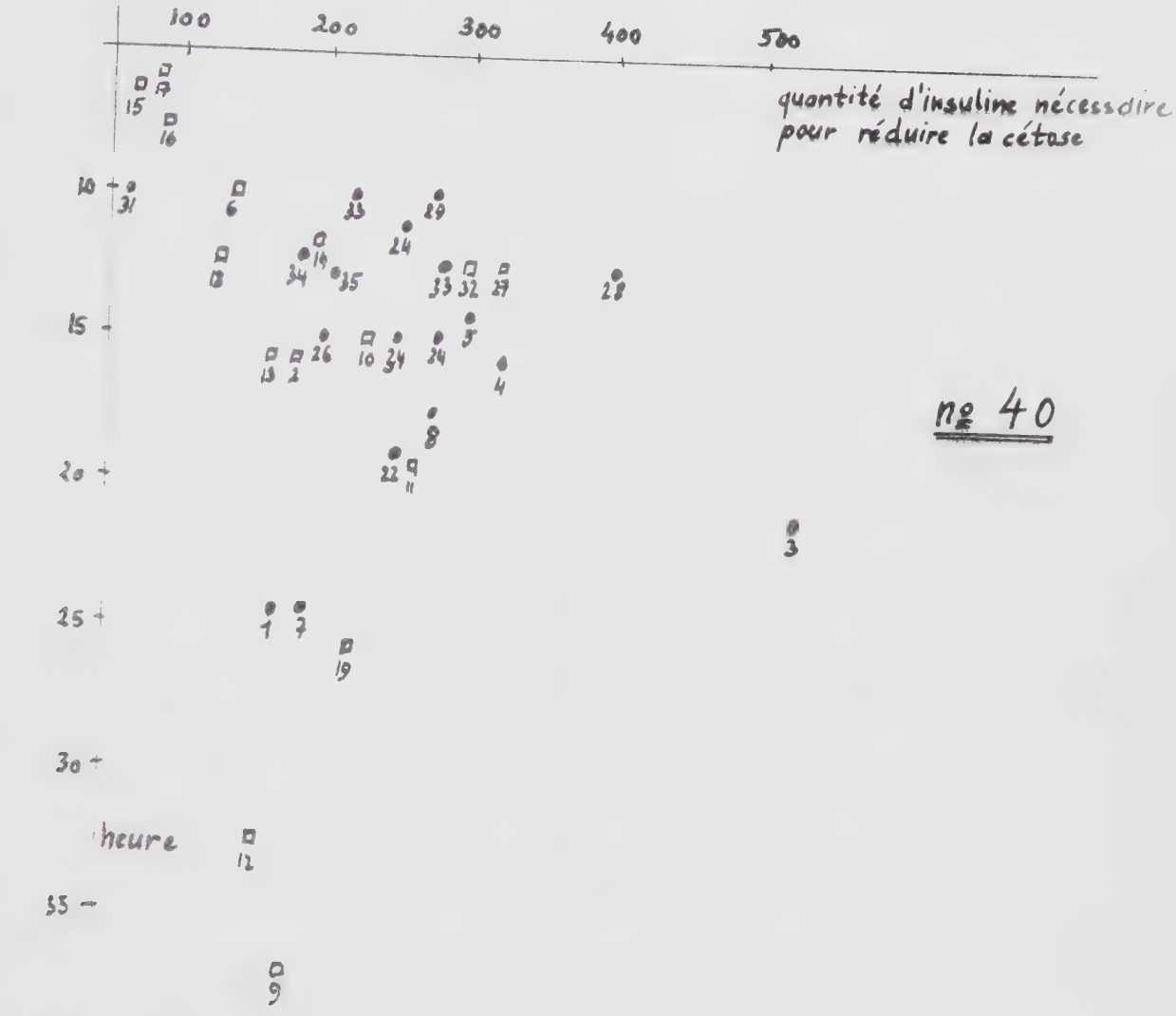
Le tableau N° 38 essaie de voir s'il y a une relation entre la R.A et les doses d'insuline nécessaires pour réduire la cétose; autrement dit, est-ce-que le degré d'acidose traduit un besoin en insuline plus important. Ce tableau montre qu'il n'y a pas de relation nette entre l'acidose et les besoins en insuline.



nº 39

• RA < 30
□ RA > 30

Le tableau N° 39 essaie de voir la relation entre les doses d'insuline nécessaires pour réduire la cétosurie et le trou anionique occupé par les corps cétoniques. On voit qu'il n'existe pas de relations nettes entre ces deux valeurs. En fait, le trou anionique ou l'acétonémie ne traduit pas vraiment l'importance de la production d'acétone.


100
200
300
400
500
quantité d'insuline nécessaire pour réduire la cétose
10
15
20
25
30
35
heure
n° 40

• R.A. < 30

□ R.A. > 30

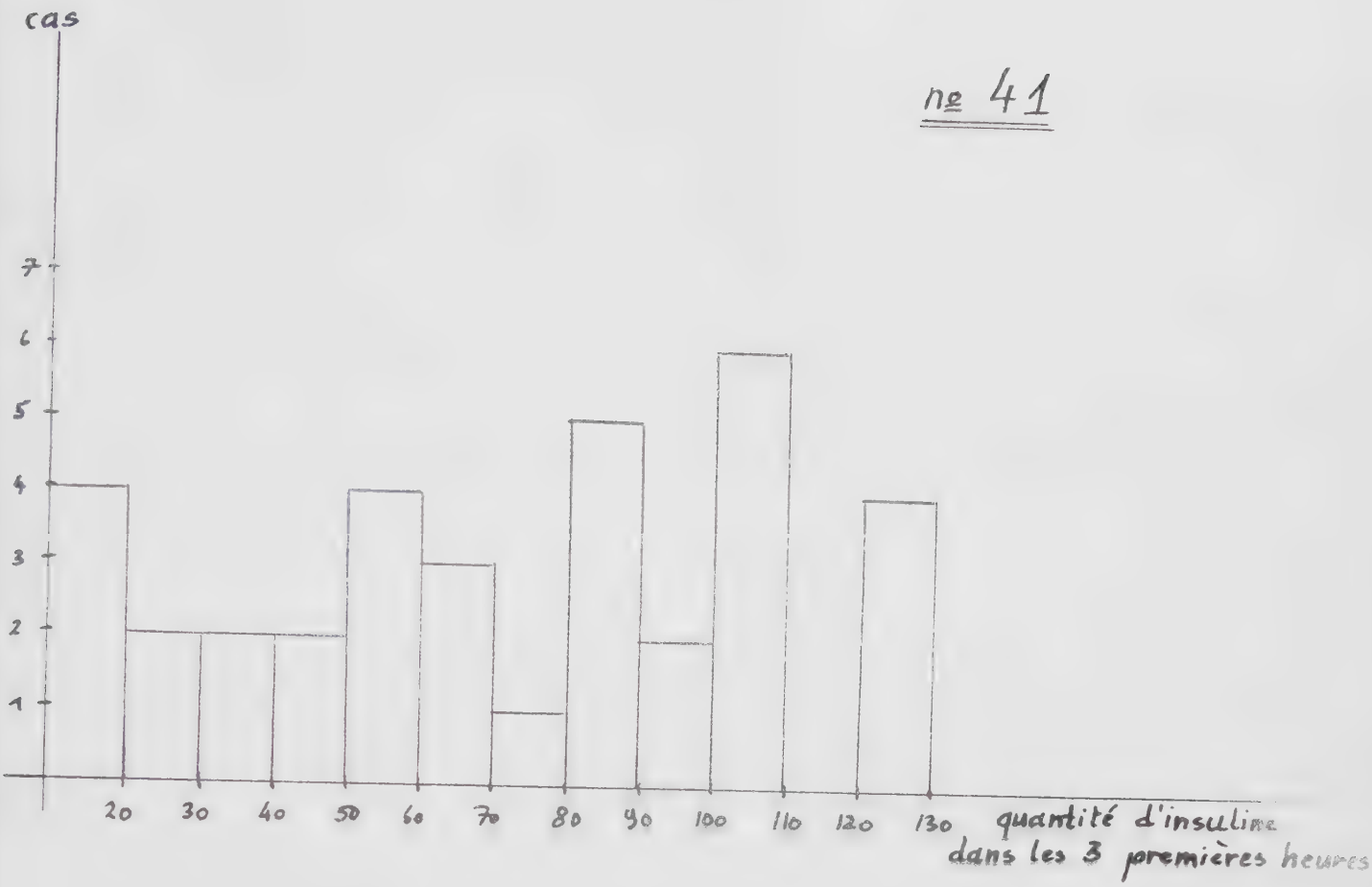
Enfin, si on admet la dualité des formes d'insuline plasmatique, on peut penser que dans le diabète insulinoprive, où il n'y aurait pas de recharge de l'insuline liée en dehors de l'apport exogène, il y aurait déséquilibre entre les deux formes, avec épuisement progressif de la réserve en insuline que constituerait l'insuline liée. C'est cette réserve qu'il faudrait remplir au décours de l'acidose diabétique.....

Le tableau N° 40 permet de se rendre compte des relations entre la quantité d'insuline et la durée de la cétose. Il semble que l'on puisse établir une relation entre ces deux paramètres : plus les doses d'insuline sont fortes, plus vite est réduite la cétosurie. Les cas N° 9 et I2 ont eu des doses d'insuline faibles, alors que les cas N° I5, I6 et I7 correspondent à des cétoses peu déséquilibrées. Dans le cas N° 3I, la dose fut faible : c'était une acido-cétose inaugurale à 83 ans. Le cas N° 3 eut besoin d'une dose très forte, par rapport à la durée de la cétose : il s'agissait de Mr BOU.... qui avait une gangrène de l'avant-pied gauche, ce qu'on peut penser être à l'origine d'une cétogénèse continuelle.

L'étude des doses des trois premières heures présente un intérêt certain.

En effet, il est généralement admis que de fortes doses d'insuline de départ sont nécessaires pour aider à la réduction de la cétose. Dans les statistiques étrangères, aux Etats-Unis, on préconise des doses, dans les 3 premières heures très importantes :

Joslin-Marble I964 : 320-800 unités,
Duncan-Gill I953 : 400-800 unités,
Denowsky I964 : 400-800 unités,
Daugharday I967 : 350-375 unités.



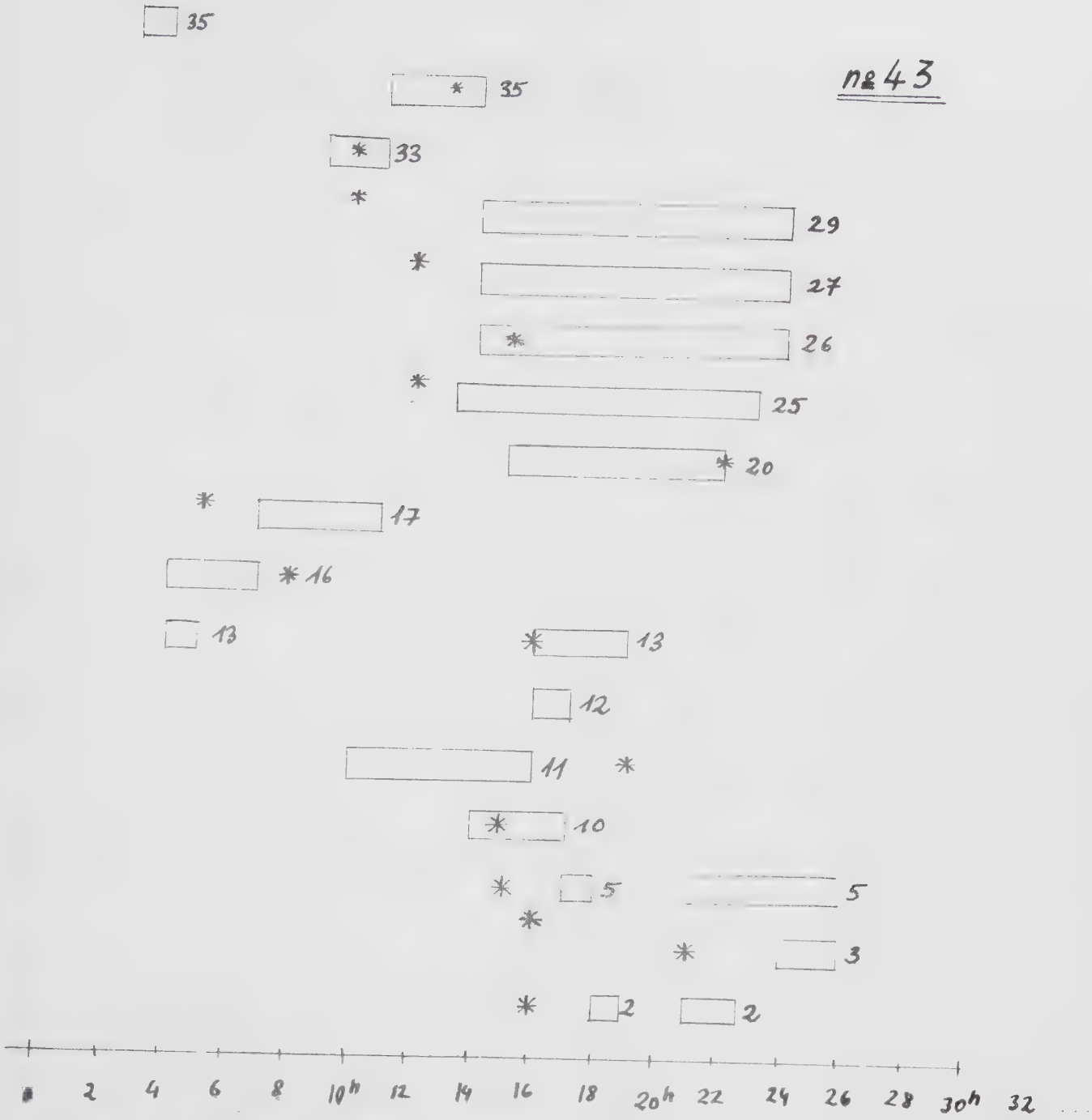
Le tableau N° 4I montre les doses administrées dans le service pendant ces trois premières heures. On voit que ces doses sont beaucoup moins importantes que celles signalées plus haut; il faut noter en outre, que très souvent, ces doses ont été administrées par voie sous-cutanée, pratiquement dès le début de la réanimation.

Les tableaux N° 42, 44 et 45 étudient les doses de ces trois premières heures par rapport à différents paramètres.

Tout d'abord se pose la question de savoir si la prescription d'insuline pendant les 3 premières heures a été motivée par la Réserve Alcaline.

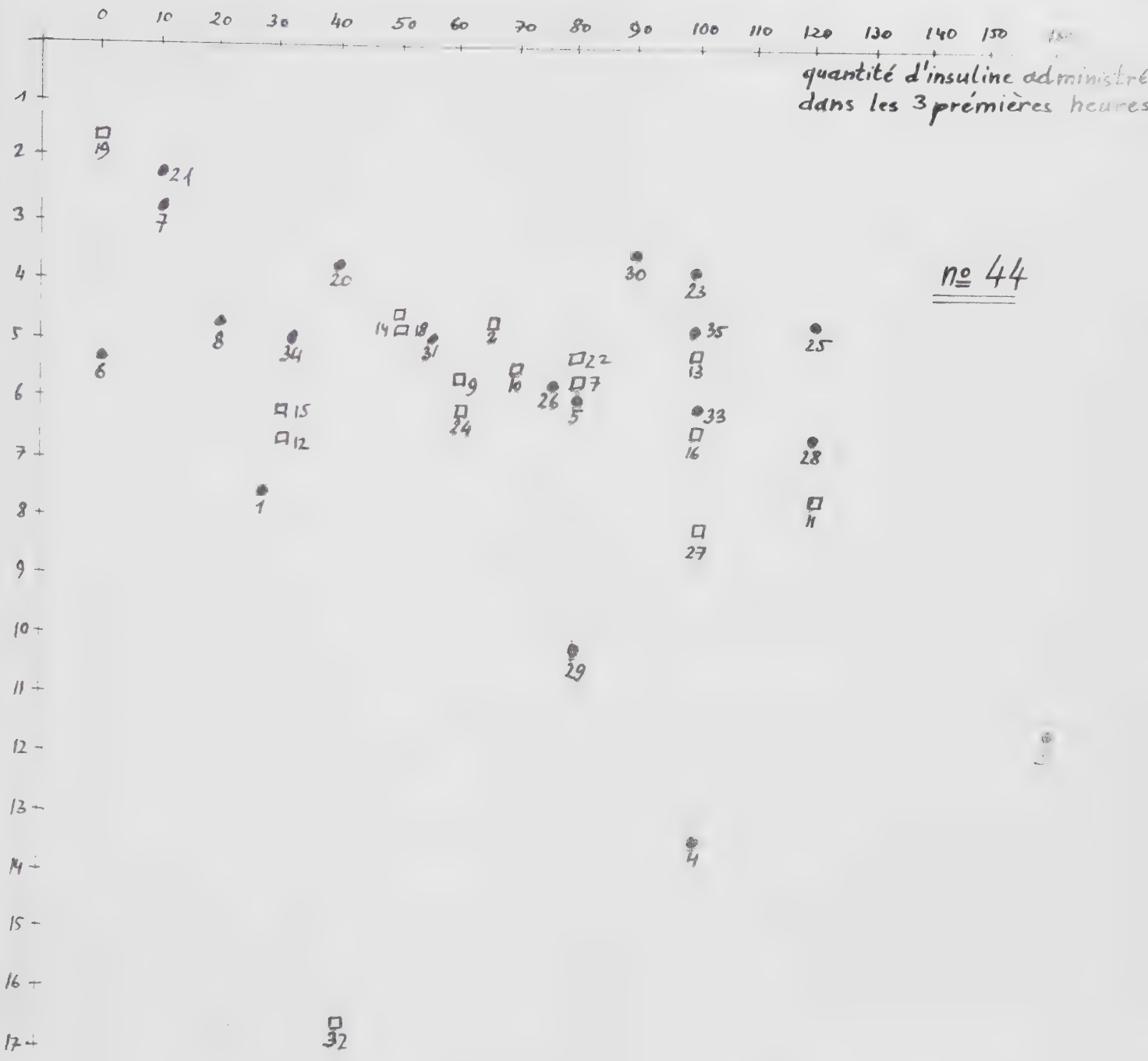
Le tableau N° 42 montre qu'en général, les doses n'ont pas été motivées par la R.A : en particulier, il n'y a pas de différences nettes entre les cas à R.A inférieure à 30 volumes. et les cas à R.A supérieure à cette valeur. Assez arbitraitement ont été dessinées deux barrières isolant certaines observations.

Les cas à gauche de la barrière inférieure sont ceux où la dose d'insuline au départ (3 premières heures) seraient faibles; ces cas



* heure de disparition de la cétose

▭ épisode d'absence de glycosurie



nº 44

● R.A. < 30

□ R.A. > 30

sont ceux où la cétose dura le plus longtemps, en moyenne, comme le montre le petit tableau annexé au-dessous. Deux exceptions à la règle, le cas N° 6, mais l'insuline ne fut administrée que 3 heures après les prises de sang (hésitation dans le diagnostic ?), et ensuite à une dose relativement importante : I40 unités. Il s'agissait d'un simple retard. Dans le cas N° 34, l'insuline fut ensuite administrée avec beaucoup plus d'intensité (245 unités).

Les cas à droite de la barrière supérieure pourraient être appelés les cas à trop fortes prescriptions. Dans la façon de surveiller l'acido-cétose adoptée dans le service, basée presque exclusivement sur les examens simples des urines, ces observations constituent des cas où l'administration d'insuline fut interrompue par l'absence d'une glycosurie "de sécurité".

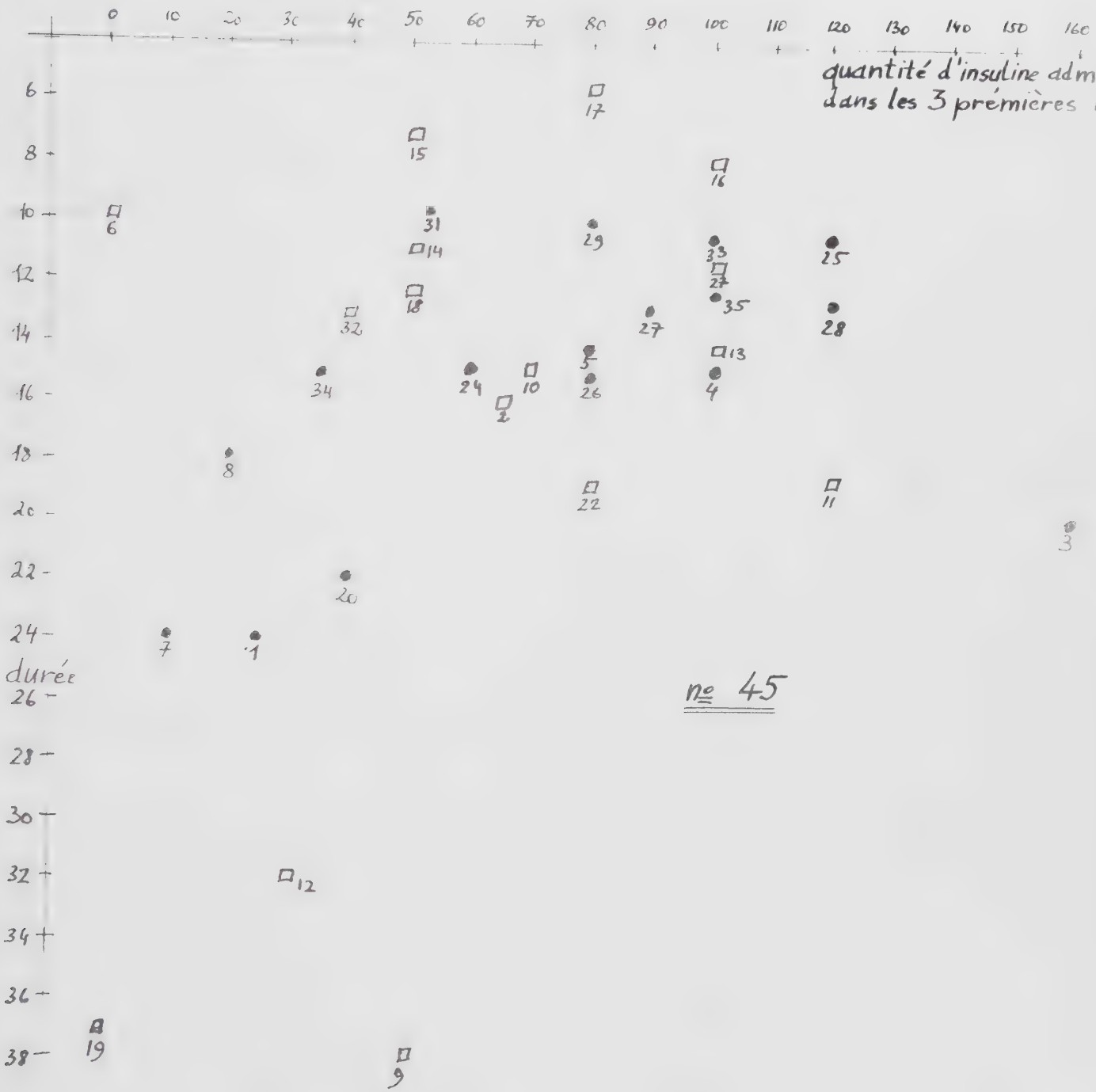
Le tableau N° 43 dont l'étude se poursuivra plus loin à propos de l'administration du glucose, montre les cas particulièrement gênants, où la disparition de la cétose fut acquise après des épisodes d'aglycosurie. Notons en outre que sur les II fois où réapparaîtra cette cétosurie, dès le départ pour 8 fois, l'équilibre ne fut pas parfait :

4 fois les doses apparaissent trop faibles au départ,
4 fois trop fortes.

Le tableau N° 44 cherche à voir s'il a existé une relation entre la glycémie de départ et les doses administrées; on a bien l'impression que oui, devant la concentration des points représentant chaque cas. En outre, les prescriptions en dehors de ces "limites" indiquées par l'expérience du service, ont une certaine répercussion:

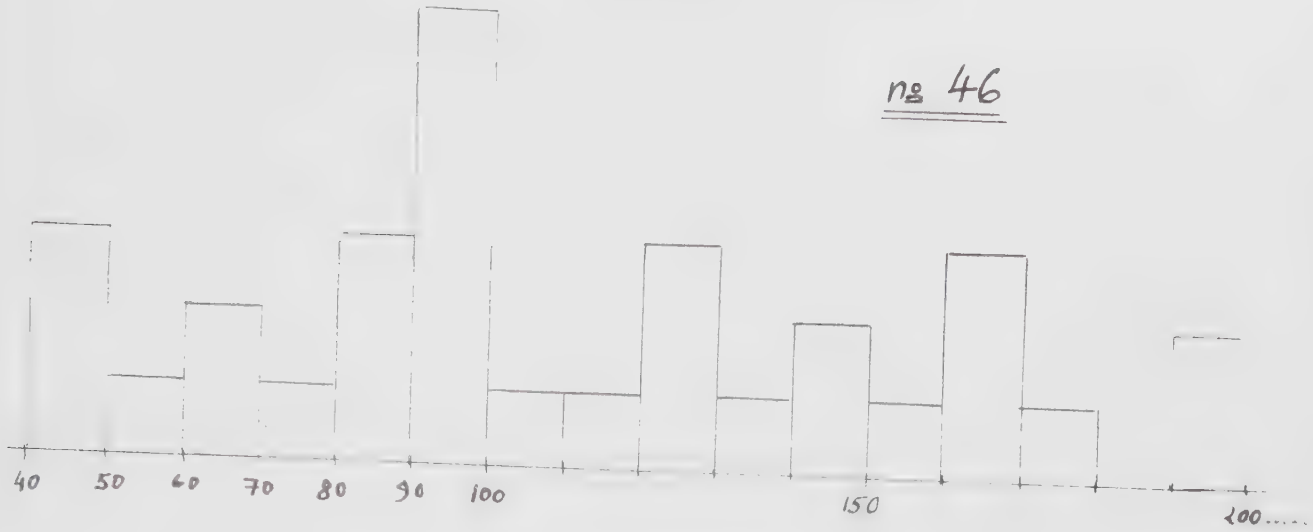
- Dans les cas à forte prescription (5 cas)
  3 fois (I3, 25, 35) il y aura aglycosurie dont 2 fois très précoce (4 heures)
- dans les cas à faible prescription (7 cas),
  3 fois la durée de la cétose est importante.

Les deux tableaux 42 et 44 semblent donc se corriger.


0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160
quantité d'insuline administré
dans les 3 prémières heure
6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38
durée
17
15
16
6
31
14
29
33
25
27
18
35
32
27
28
5
13
34
24
10
26
4
2
8
22
11
3
20
7
1
12
19
9
nº 45
• R. A. < 30
□ R. A. > 30

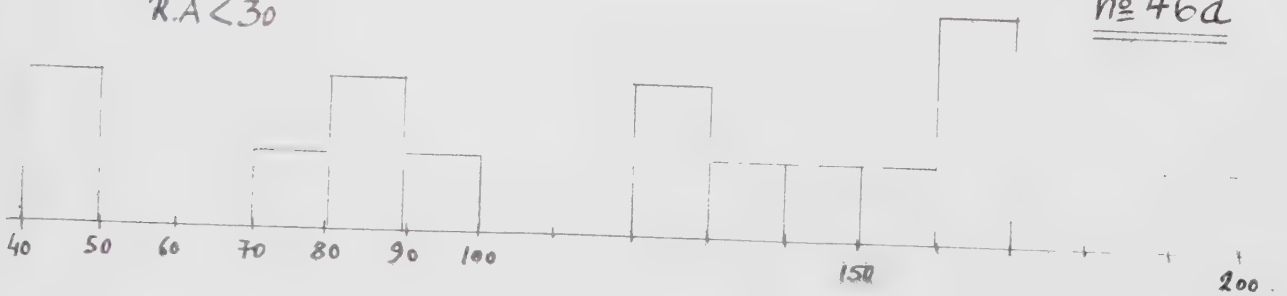
doses d'insuline à la 6ème heure

nº 46



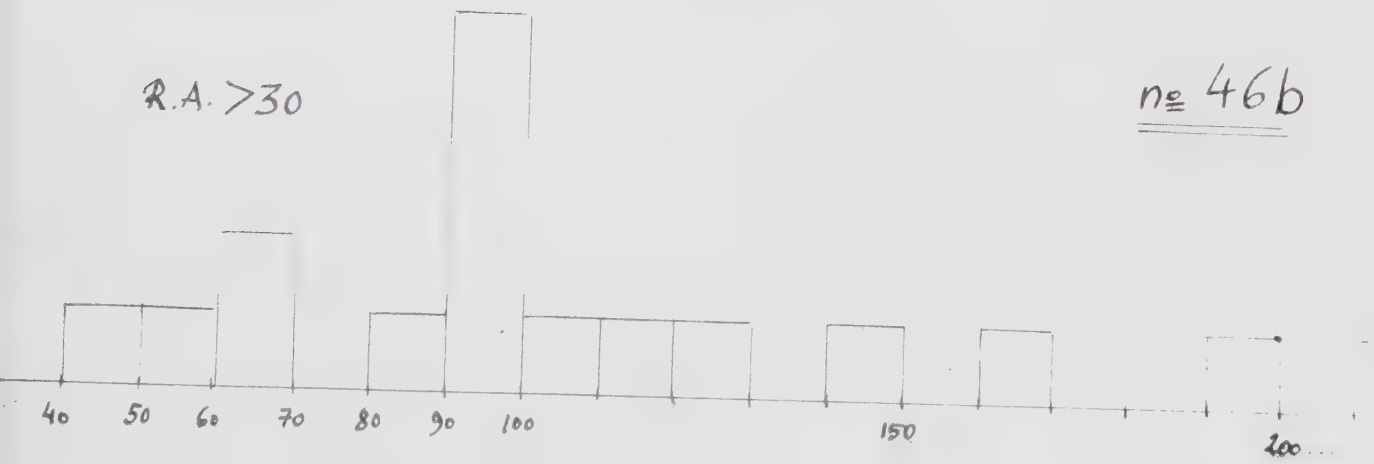
R.A < 30

nº 46a



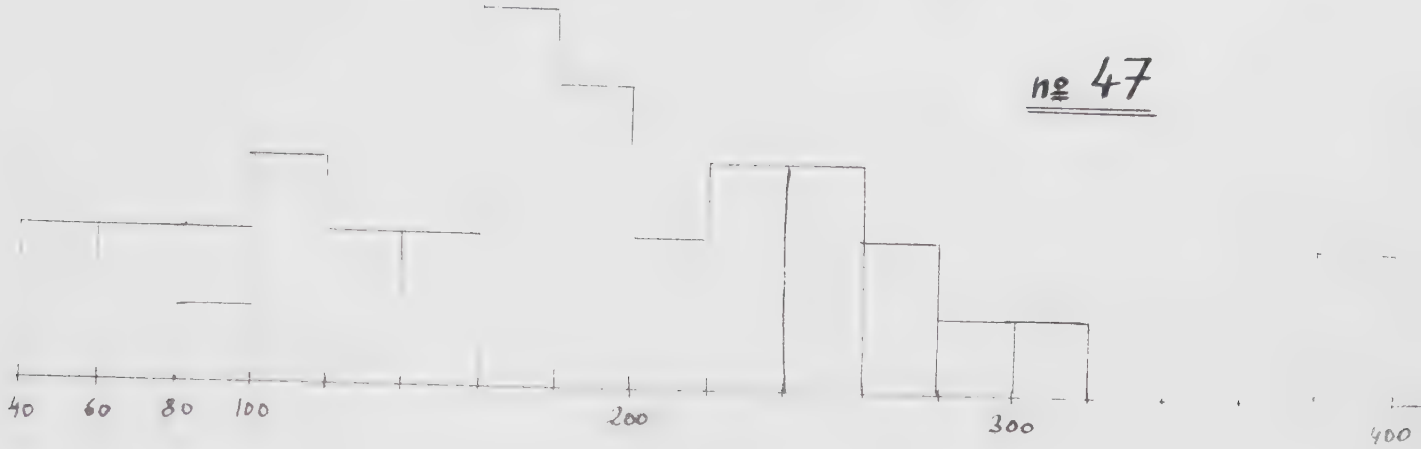
R.A. > 30

nº 46b



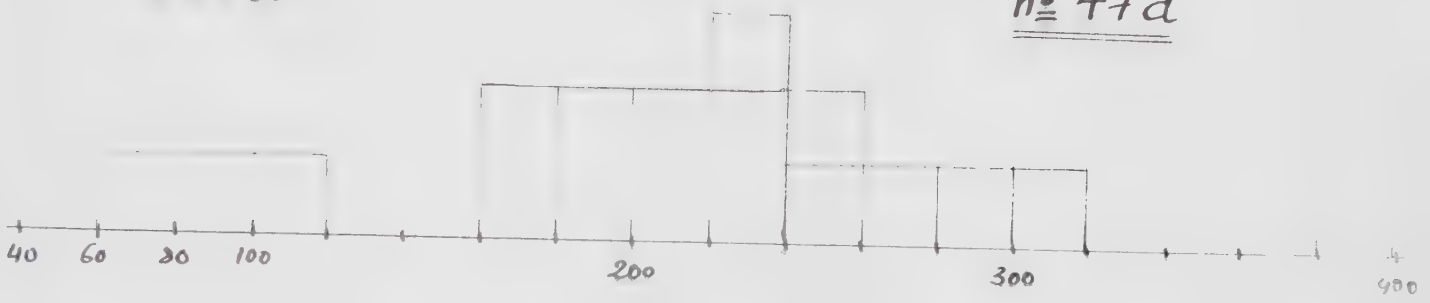
doses d'insuline à la 12ème heure

nº 47



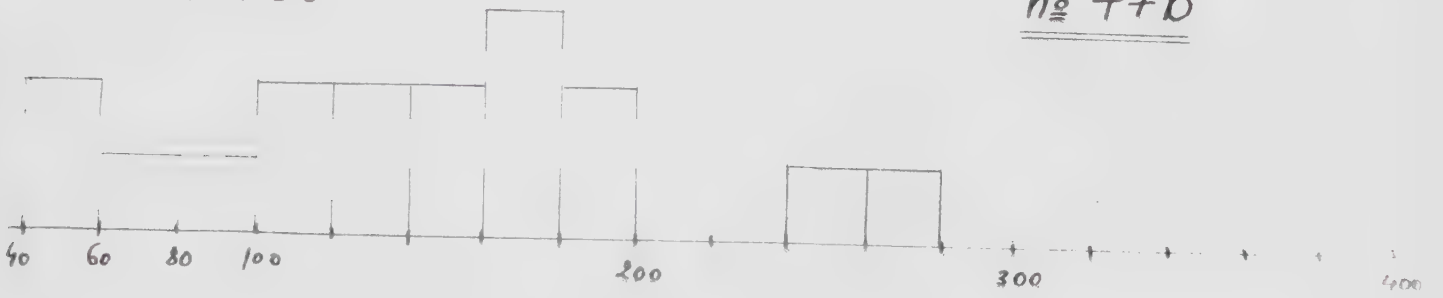
R.A < 30

nº 47a



RA >30

nº 47b

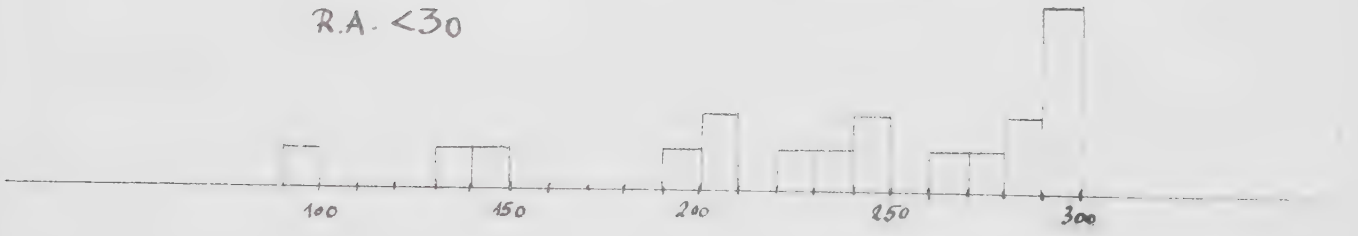


doses d'insuline à la 18ème heure

n° 48

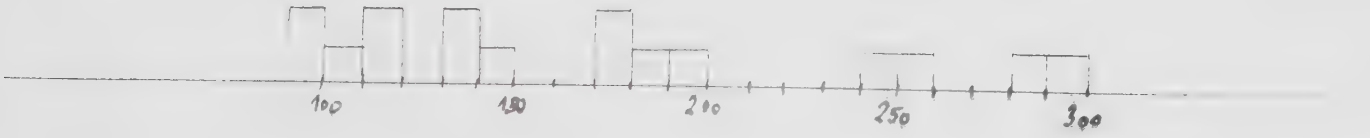
n° 48a

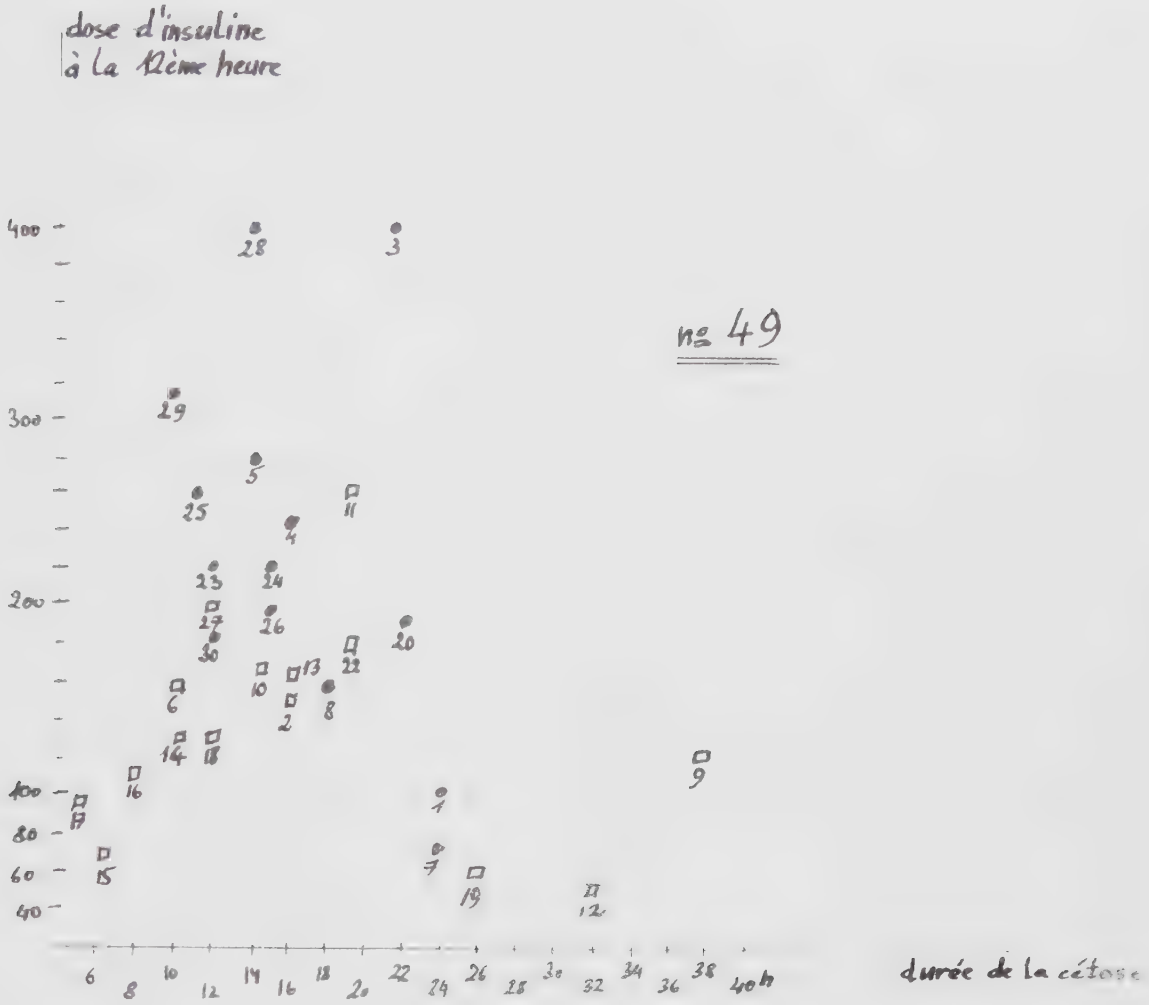
R.A. <30



n° 48b

R.A. >30




dose d'insuline
à la 12ème heure
n° 49
durée de la cétose
• R. A. < 30
□ R. A. > 30

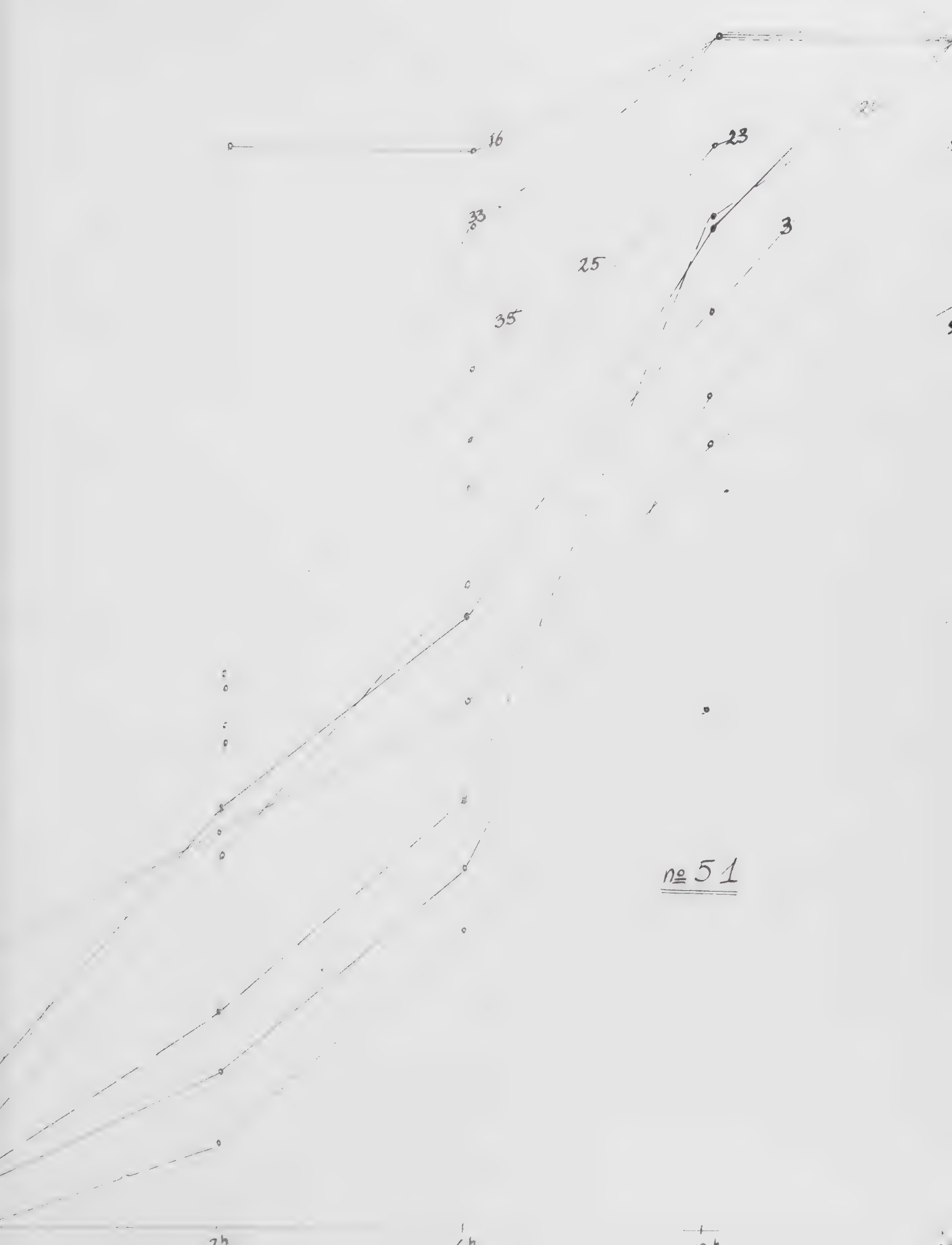
Le tableau N° 45 vérifie bien l'idée suivant laquelle les doses de départ sont importantes pour la durée de la cétose: plus la dose de départ est importante, moins la cétose dure. Bien sûr, la relation n'est pas absolue : en particulier, il semble bien exister une différence entre les cas à forte acidose de départ, et ceux avec faible acidose. Dans les observations N° 9, I2, I9 où la cétose fut si longue à corriger, les doses administrées ensuite furent faibles. Dans le cas N° 3, l'apport glucosé fut faible, et gêna ensuite la réanimation : de ce fait, les doses par la suite furent faibles.

Il est intéressant d'étudier les doses utilisées dans la suite du traitement. Les doses à la 6ème, I2ème et I8ème heure, sont notées sur les tableaux N° 46, 47 et 48. Si on mettait l'un en-dessous de l'autre ces trois tableaux, on constaterait qu'il y a une séparation progressive entre les cas à acidose nette (46a, 47a, 48a) et les cas à acidose modérée (46b, 47b, 48b); on voit apparaître le degré de gravité que représente la chute de la R.A.

Le tableau N° 49 essaie de voir s'il existe une relation entre la dose administrée pendant les I2 premières heures et la durée de la cétose; si on élimine les formes mineures, où le processus pathologique est déjà guéri vers la I2ème heure (cas N° 6, I4, I5, I6, I7, I8), on constate qu'il existe encore une relation vague entre ces deux paramètres, à savoir que les doses les plus fortes correspondent en général à la durée de cétose la plus courte. Cependant, cette relation paraît déjà moins nette que dans le tableau N° 45, concernant les doses des 3 premières heures, comme si la partie était déjà jouée.

Tableau n° 50 : Insulinothérapie

Cas	Doses Totales	Doses de départ		Dose à la 3ème heure		Dose à la 6ème heure		Dose à la 12ème heure		Dose à la 18ème heure		Heure de disparition	Hypoglycémie	Aglycosurie
1	150	5	3%	25	13%	45	30%	105	70%	140	92%	24		
2	185	20	11%	65	35%	95	51%	155	84%	195	105%	16	18ème h.	
3	520	40	8%	160	31%	280	54%	400	77%	520	100%	21		24ème h.
4	310	20	6%	100	32%	160	49%	270	82%	350	107%	16		
5	300	0	0%	80	26%	140	46%	280	92%	310	103%	14		17ème h.
6	140	60	43%	60	43%	90	64%	170	120%	-	-	10		
7	160	0	0	10	7%	40	25%	70	44%	140	88%	24		
8	280	20	7%	20	7%	80	28%	170	61%	280	100%	18		
9	180	40	22%	60	33%	80	44%	120	66%	140	78%	37		
10	170	20	12%	70	41%	110	65%	170	100%	-	-	15		14ème h.
11	260	40	15%	130	46%	260	100%	260	100%	-	-	19	10èh=0,27	
12	140	20	14%	30	21%	50	36%	50	36%	100	71%	32		16ème heure
13	170	20	12%	100	59%	140	83%	170	100%	170	100%	16		4è h- 16è h
14	130	10	8%	50	38%	90	69%	130	100%	-	-	11		
15	70	20	28%	50	71%	60	86%	70	100%	-	-	7		
16	110	40	36%	100	90%	100	90%	110	100%	-	-	8		4ème heure
17	90	20	22%	80	89%	90	100%	100	110%	130	145%	5		7ème heure
18	130	10	8%	50	38%	90	69%	130	100%	-	-	12		
19	215	65MN	-	65	30%	20	14%	50	33%	75	50%	26		
20	220	10	5%	40	18%	80	36%	190	85%	220	100%	22	15èh:0,37	
22	240	20	8%	80	33%	120	50%	180	75%	240	100%	19		
23	240	20	8%	100	42%	160	66%	220	91%	240	100%	12		
24	280	20	7%	60	21%	120	43%	220	78%	240	100%	15		
25	260	20	8%	120	46%	160	62%	260	100%	-	-	11		
26	200	20	10%	80	40%	120	60%	200	100%	-	-	15		14ème heure
27	300	20	7%	100	33%	200	66%	300	100%	-	-	12	14ème h.	14ème heure
28	400	0	0%	120	30%	240	60%	400	100%	410	100%	13		
29	270	20	7%	80	29%	180	67%	310	110%	-	-	10		14ème heure
30	190	40	21%	90	47%	130	70%	190	100%	-	-	12		
31	80	10	13%	55	65%	70	87%	90	111%	-	-	10		
32	280	40	14%	40	14%	180	64%	280	100%	320	115%	12		
33	240	10	4%	100	41%	200	84%	240	100%	-	-	10		9ème heure
34	200	15	7%	35	17%	95	39%	185	71%	245	100%	15		
35	210	20	9%	100	48%	150	72%	210	100%	-	-	13		3è - 11è h.



№ 51

Considérer les doses en soi ne présente pas beaucoup plus d'intérêt. Dans le tableau N° 50, sont figurées les doses de départ, après 3 heures, après 6 heures, après I2 heures, après I8 heures de traitement, ainsi que les doses totales. En outre, sont figurés pour chacune de ces doses les pourcentages de la dose totale qu'elles représentent. En face de chaque cas, est indiqué le temps nécessaire pour la réduction de la cétose; enfin, sont notées les périodes d'aglycosurie, ou les épisodes d'hypoglycémie rencontrés au cours de la réanimation.

Dans ce tableau compliqué, il faut noter plusieurs points.

Tout d'abord la dose relative administrée au début n'a pour ainsi dire pas d'influence dangereuse : toutefois, dans le cas N° I6, où a été administrée une dose de départ de 40 unités SC., correspondant à 36 % de la dose totale, une absence de glycosurie se produit à la 4ème heure; mais il faut noter que pendant les trois premières heures on a administré I00 unités en SC., soit 90 % de la dose totale nécessaire. Le tableau N° 5I figure de façon imagée les prescriptions thérapeutiques, et montre qu'à partir de la 3ème heure, les progrès ne furent plus possibles de façon très rapide, car on ne pouvait plus administrer d'insuline, sans faire courir un risque d'hypoglycémie important à la malade.

Le cas N° 35 paraît similaire avec une absence de glycosurie à la 3ème heure. Pourtant la dose administrée au départ est faible : 20 unités SC., soit 9 %. Par contre, à la 3ème heure, on a administré 46 % de la dose totale, soit 20 unités SC. et 80 unités IV. En outre, on a été trompé par le délai d'action des 20 unités SC., dont le maximum d'action se situe justement au bout de 3 heures.

Le cas N° 33 est marqué par un épisode d'aglycosurie à la 9ème heure. Il faut remarquer que la dose après 3 heures de traitement

est déjà relativement forte (4I %), mais la glycémie de départ à 6,06 g permettait ce galop de départ; par contre, c'est à une cadence plus accélérée qu'ont été traversées les trois heures suivantes, où l'on administre 84 - 4I = 43 % de la dose totale en SC. Certes, la disparition de la glycosurie ne survient pas aussitôt mais 3 heures plus tard au maximum d'activité de l'insuline.

Le cas N° 25 est marqué par un épisode d'aglycosurie à la IIème heure, cet épisode allant durer 8 heures (malgré les prescriptions de sérum glucosé à 30 % IV.). Mais là aussi, si les doses fortes sont bien supportées au départ (46 %) à 3 heures, grâce à des apports précoces, la prescription entre la 6ème et la I2ème heure de 48 % de la dose (I00-62), entraîna vers la IIème heure l'absence de glycosurie.

Le cas N° 3 fut traité régulièrement pendant les I8 premières heures. Certes, on n'a pas estimé assez haut les besoins en insuline, mais le traitement progresse bien et à la I2ème heure, on a donné 77 % de la dose totale. Dans les 6 heures suivantes sont administrées les 23 % restantes, toutes en sous-cutané. L'effet d'accumulation est très net, car de la I8ème heure à la 24ème heure, l'aglycosurie est nette, favorisée par des prescriptions un peu faibles de solutés glucosés.

Les 5 cas illustrent, semble-t-il, assez bien la physionomie que devrait prendre l'administration d'insuline au cours de la réanimation de l'acido-cétose.

Il semble que la dose de départ puisse avoisiner sans danger I5 à 20 % de la dose totale à administrer. Cette dose pourrait être administrée

moitié par voie veineuse,
moitié par voie sous-cutanée.

(dans le cas N° 20, l'aglycosurie de la 4ème heure est provoquée par l'injection ensuite de 59 % de la dose par voie veineuse).

Ensuite, dans les 3 heures suivantes, il semble que l'on puisse administrer 30 % de la dose totale. De ce fait, si la dose de

départ est bonne, on a administré 50 % de l'insuline totale en 3 heures, ceci sans risque (cas N° 23 et 30). Vouloir administrer plus de 35 % semble voué à entraîner une aglycosurie gênante (cas N° 35, 25, I7, I6, I3), avec cependant quelques fausses exceptions :

cas N° I5 : protection par 75 g de glucose
cas N° 30 : si on considère la dose d'insuline IPZ administrée avant la réanimation, la dose totale est de 245 unités, et à 3 heures on n'a administré que 37 %.
cas N° 3I : insuffisance rénale nette, peu d'élimination urinaire de glucose.

De la 3ème à la 6ème heure, il semble qu'il ne faille pas non plus dépasser 30 % de la dose totale : vouloir administrer plus entraîne un risque d'hypoglycémie (cas N° II, 33).

De la 6ème à la I2ème heure, on pourrait alors franchir les 20 % manquants; vouloir faire plus de 30 % entraîne un risque d'hypoglycémie, surtout si on administre peu de glucose : (cas N° 2, I0, 20, 25, 26, 27, 29, 35), et les exceptions sont des cas où on administre de fortes doses de glucose :

cas N° I : I25 g plus jus de fruits,
cas N° I8 : I50 g,
cas N° I4 : 75 g mais jus de fruits, plus repas,
cas N° 28 : I50 g.

En outre, dans certains cas, prescrire plus de 25 % d'insuline sous-cutané entraîne une aglycosurie plus tardivement (4 H. dans le cas N° I3).

Enfin, de la I2ème à la I8ème heure, on ne peut non plus dépasser les 20 % de la dose totale (cas N° 9, I9), sans risque important d'hypoglycémie :

cas N° 3 : I00 g, avec vomissements,
cas N° I2 : 25 g et refus de manger;

ou alors, il faut apporter une forte dose de glucose :

cas N° 7 : I55 g + café au lait et jus de fruits à volonté
cas N° 8 : 275 g + jus de fruits,
cas N° 22 : I00 g + jus de fruits ad libitum,
cas N° 24 : I00 g + jus de fruits ad libitum,
cas N° 34 : I00 g + jus de fruits ad libitum.

Au total :

cette étude permet de se rendre compte que les doses de début sont essentielles. Le schéma :

env. 20 % au départ,
env. 30 % dans les 3 heures suivantes (3ème heure),
env. 30 % dans les 3 heures suivantes (6ème heure),
env. 20 % dans les 6 heures suivantes (I2ème heure),

parait en gros satisfaisant. Dans le service les doses de départ sont en général plus faibles, et le résultat est acquis en plus de I2 H. en moyenne. Une fois le retard pris, on ne peut combler vraiment ce retard par des doses ensuite plus importantes, ou alors il faudrait administrer des quantités importantes de glucose (exemple : le cas N° 8, qui reçoit 675 g de glucose dans les 24 premières heures, sans compter ce qu'il a pu manger, à partir de la 6ème heure, et qui n'est pas noté !). Plus loin sera étudié le rôle du glucose, et l'inconvénient représenté par de fortes perfusions de glucose.

Une critique vient à l'esprit en lisant ces statistiques et pourcentages : en pratique, comment peut-on estimer la dose globale d'insuline à administrer. On ne peut guère se fier à la R.A de départ, ni à la glycémie initiale, ni au trou anionique.

En pratique, pour une glycémie supérieure à 4 g,
une R.A nettement abaissée,
une cétosurie massive,

les doses de départ peuvent être importantes : 40 unités IV., ou mieux 20 unités IV. et 20 unités sous-cutané.

Puis, pendant les 3 premières heures, on peut adopter le protocole de 20 unités SC. On arrive ainsi à I20 unités en 3 heures, ce qui réalise pour cette statistique environ 50 % de la dose totale (en moyenne celle-ci est de 2I6 unités).

A la 3ème heure, on peut adopter le schéma de I0 unités SC. toutes les I/2 heures, en suivant la glycosurie. En 3 heures, on arrive à administrer 70 unités, ce qui fait bien 30 % de la dose.

Dans les 6 heures suivantes, il faut être plus prudent, et la surveillance de la glycosurie règle essentiellement la prescription d'insuline, mais il n'y a jamais intérêt à faire là de fortes doses, plutôt des doses de l'ordre de I0 unités.

Enfin, dans le service, le plus tôt possible, c'est-à-dire en pratique le premier matin survenant après la guérison de la cétose, on retourne à l'insuline retard du malade, à la même dose, quitte à compléter par de l'insuline à action rapide si des traces d'acétone ou une forte glycosurie apparaissait aux 4 examens urinaires quotidiens pratiqués alors.

Les différences entre les doses prescrites dans le service et les doses citées dans les autres statistiques, justifient un paragraphe sur le mode d'administration de l'insuline. Dans les statistiques de Assan (2) ou de Dérot (38), ainsi que dans les statistiques américaines citées par ces auteurs, l'insuline est administrée par voie veineuse. Dans la statistique de Plauchu (37),

l'insuline est administrée par voie sous-cutanée profonde ou intra-musculaire. La différence entre les doses administrées paraît considérable.

Dans le service, certaines doses ont été administrées par voie veineuse (au début du traitement surtout), d'autres par voie intra-musculaire (rarement), le plus souvent par voie sous-cutanée (cf. le tableau N° 37). La dose totale se situe entre les doses de Plauchu (trop faibles : durée de la cétose longue) et les doses des auteurs parisiens ou américains.

Plauchu signale bien les inconvénients d'une thérapeutique à retentissement aussi direct que l'administration intra-veineuse : brève durée d'action, risque d'hypoglycémie important dans un service non équipé pour une surveillance rigoureuse permanente de la glycémie. Au contraire, l'insuline rapide sous-cutanée (dans le service Actrapid) agit dès 30 mn, et sa dilution progressive vers le sang dure pendant 5 à 6 heures. Cette dilution progressive évite les à-coups.

C'est pourquoi il paraît utile d'administrer au départ, une dose unique intra-veineuse en même temps qu'une dose sous-cutanée, pour "couvrir" les 30 minutes initiales du traitement. Il faut se rappeler, surtout vers la 9ème - I2ème heure, que l'insuline que l'on administre agira encore 6 heures après. C'est pourquoi il ne faut pas en faire inconsidérément à cette période. Plus loin, on verra l'importance de l'administration de solutés glucosés à cette période.

Un cas paraît cependant justifier l'insuline intra-veineuse, c'est lors du collapsus initial, lorsqu'on n'est pas sûr de la bonne résorption de l'insuline par voie sous-cutanée. Mais, hormis ce cas, il vaut mieux l'administrer par voie sous-cutanée, car elle est sûrement ainsi beaucoup plus active.

CORRECTION DE L'ACIDOSE

La correction de l'acidose est le second volet thérapeutique au cours de la réanimation.

Tout le monde est d'accord pour admettre que l'acidose est néfaste pour l'organisme; dans le cas présent, cette acidose ne modifie pas l'utilisation énergétique des corps cétoniques par les cellules autres que les cellules cérébrales, mais elle a pour effet de diminuer l'utilisation cellulaire du glucose, donc de diminuer la consommation d'oxygène des cellules. On a vu que l'acidose du LCR était responsable du coma.

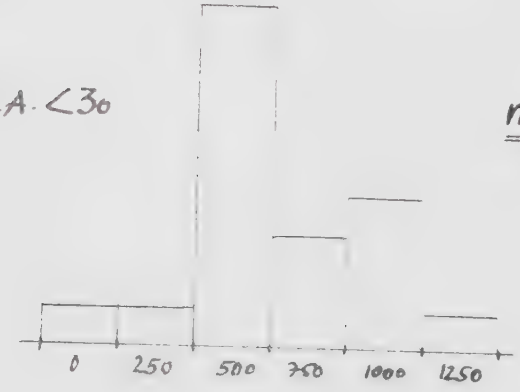
C'est l'acidose qui provoque la sortie du K^+ intra-cellulaire, et l'entrée du sodium et d'ions d'H^+; elle entraînerait en plus une libération du calcium osseux et du phosphate. On attribue aussi à l'acidose une diminution de la résistance vasculaire périphérique; celle-ci serait au début compensée par une augmentation du débit cardiaque, mais quand le coeur ne peut plus faire face à cet abaissement de la résistance périphérique, il en résulte une chute tensionnelle, et un état de choc vasculaire.

L'acidose, enfin, épuise l'organisme par l'hyperpnée qu'elle entretient, contribuant à la déshydratation par la perte de vapeur d'eau qu'elle entraîne; cette hyperpnée peut atteindre 35 litres par minute pour un pH = 7, éliminant jusqu'à I80 cc de liquide par heure, plus de 4 litres par jour ! Si le pH descend plus bas que 7, les centres sont épuisés, et à l'acidose métabolique s'ajoute l'acidose gazeuse rapidement mortelle.

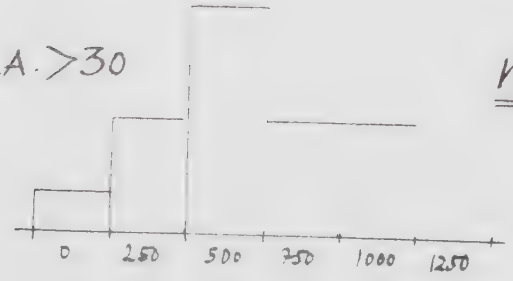
Enfin, on a attribué à l'acidose une part de l'insulino-résistance de l'acido-cétose diabétique.

quantité de bicarbonate dans les 3 prémières heures

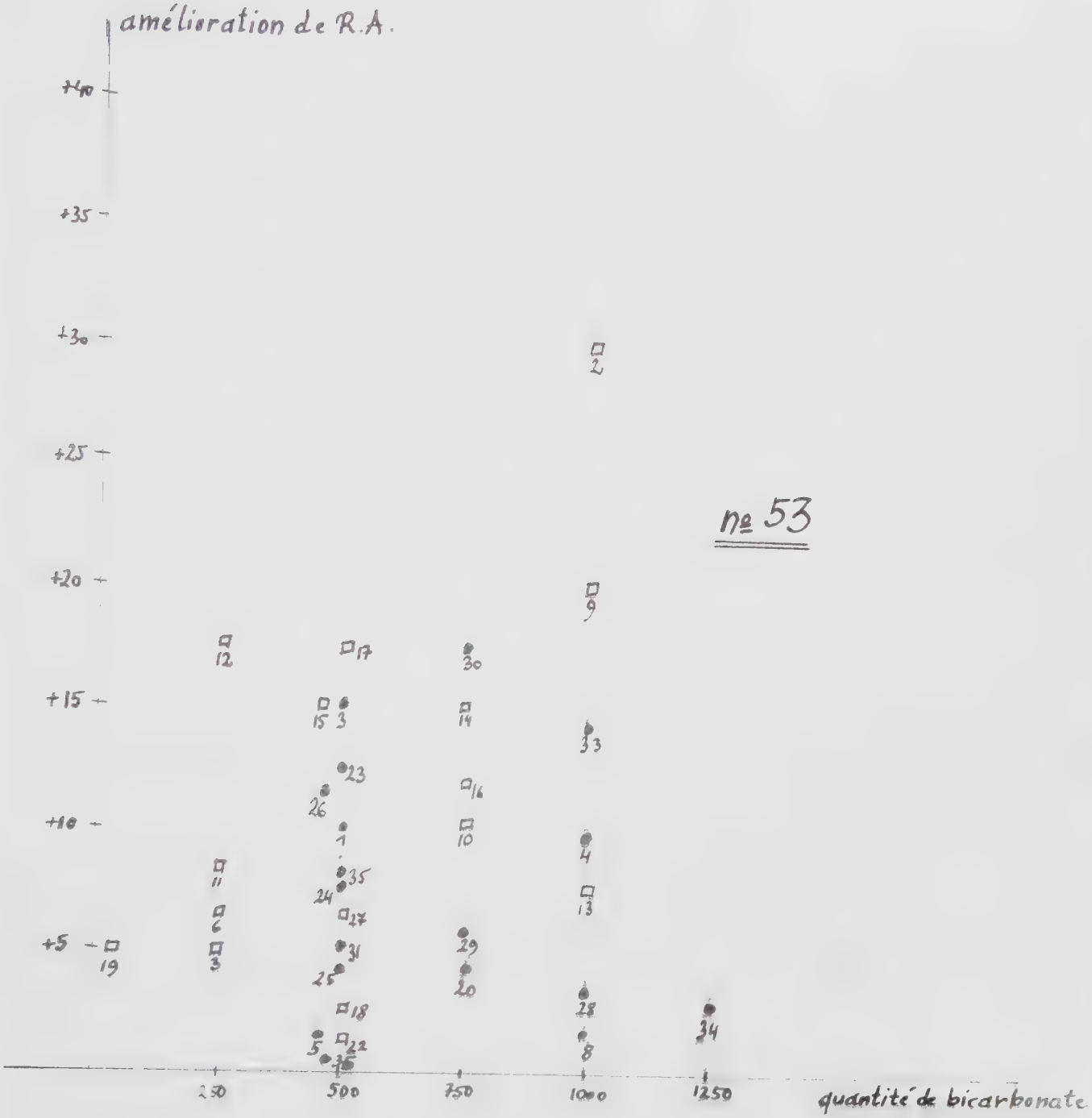
nº 52



nº 52a



nº 52b


amélioration de R.A.
+40
+35
+30
+25
+20
+15
+10
+5
250
500
750
1000
1250
quantité de bicarbonate
nº 53
• R.A. <30
□ R.A. >30

Tous ces arguments doivent donc pousser à une alcalinisation rapide. Dans le service, cette alcalinisation ou plutôt la réduction de l'acidose est effectuée grâce au sérum bicarbonaté : les tableaux 52, 52a et 52b montrent les quantités en centimètres cubes administrées pendant les 3 premières heures :

2 fois, on n'a pas administré de sérum bicarbonaté,
5 fois, on a administré 250 cc (soit 3,5 g),
I5 fois, on a administré 500 cc (soit 7 g),
6 fois, on a administré 750 cc (soit I0,5 g),
7 fois, on a administré I000 cc (soit I4 g)
I fois, on a administré I250 cc (soit I7,5 g).

Les tableaux N° 52a et 52b montrent qu'il n'y a pas de différence entre les cas à R.A inférieure à 30 volumes, et ceux à R.A supérieure. Cette absence de différence s'explique sans doute par le fait que les résultats sont connus en général, une heure après le début du traitement, qui est donc institué à l'aveugle.

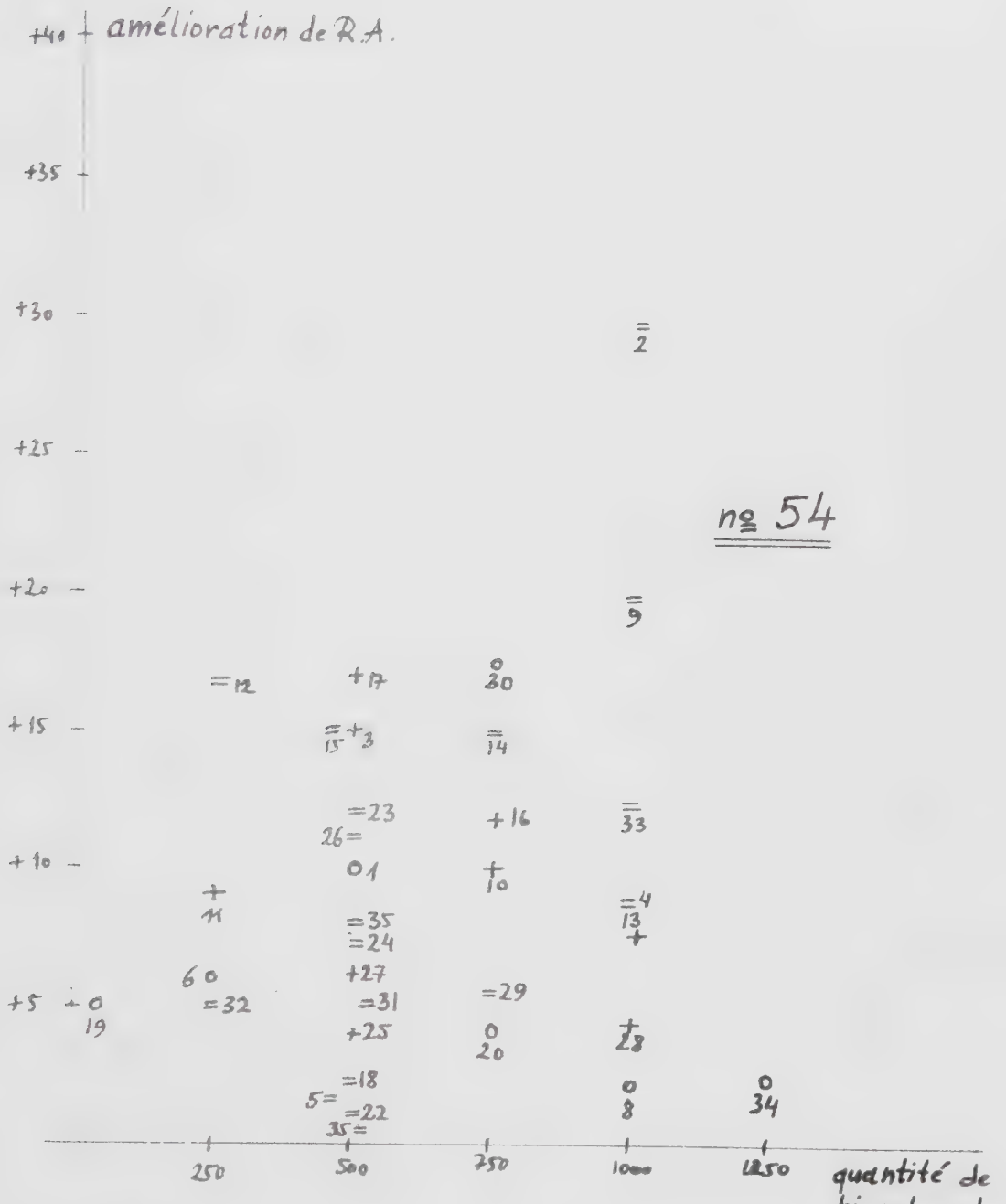
- Quel est l'effet de cette alcalinisation en pratique ?

Le tableau N° 53 montre la répercussion de l'administration de solutés bicarbonatés sur la R.A, dans les 3 premières heures. En abscisses : les doses administrées, en ordonnées, l'amélioration calculée suivant la formule simple :

amélioration = (R.A à 3 H.) - (R.A de départ).

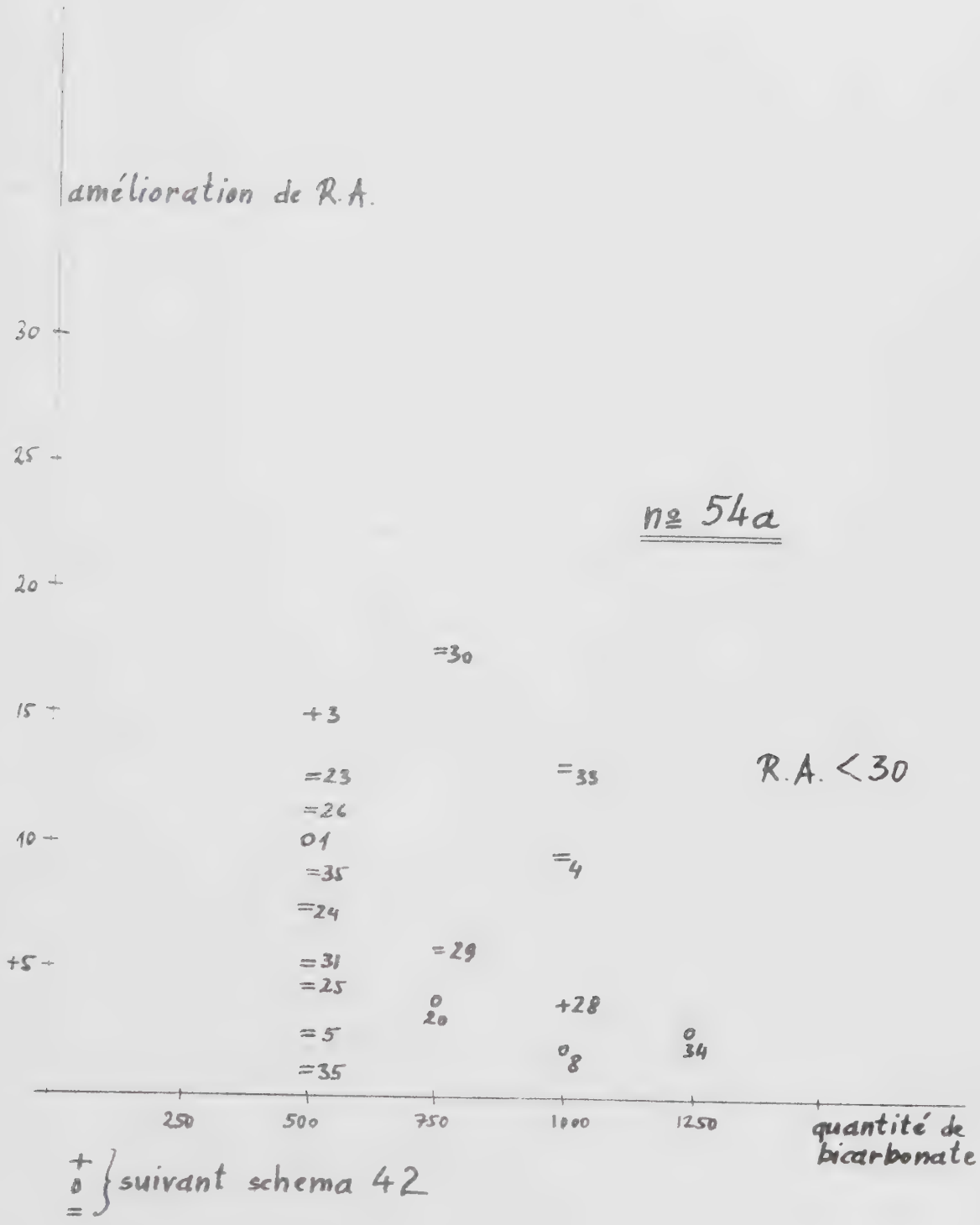
Le tableau N° 53 montre l'absence totale de relations entre ces deux facteurs.

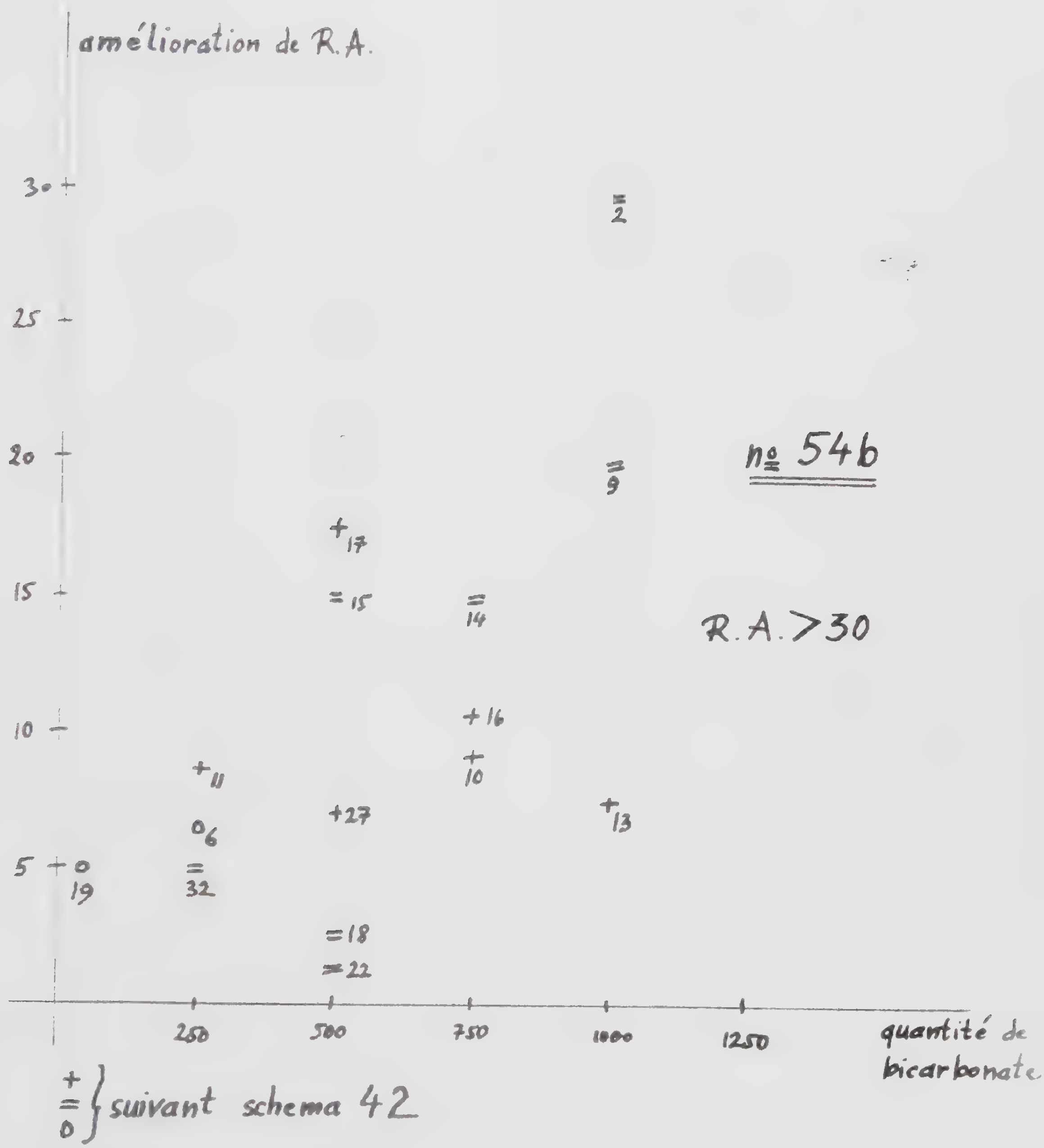
Mais un élément fausse peut-être le jugement : la dose d'insuline administrée pendant ces trois heures, c'est-à-dire finalement le traitement entrepris pour arrêter la production d'acides, en l'occurence les corps cétoniques.



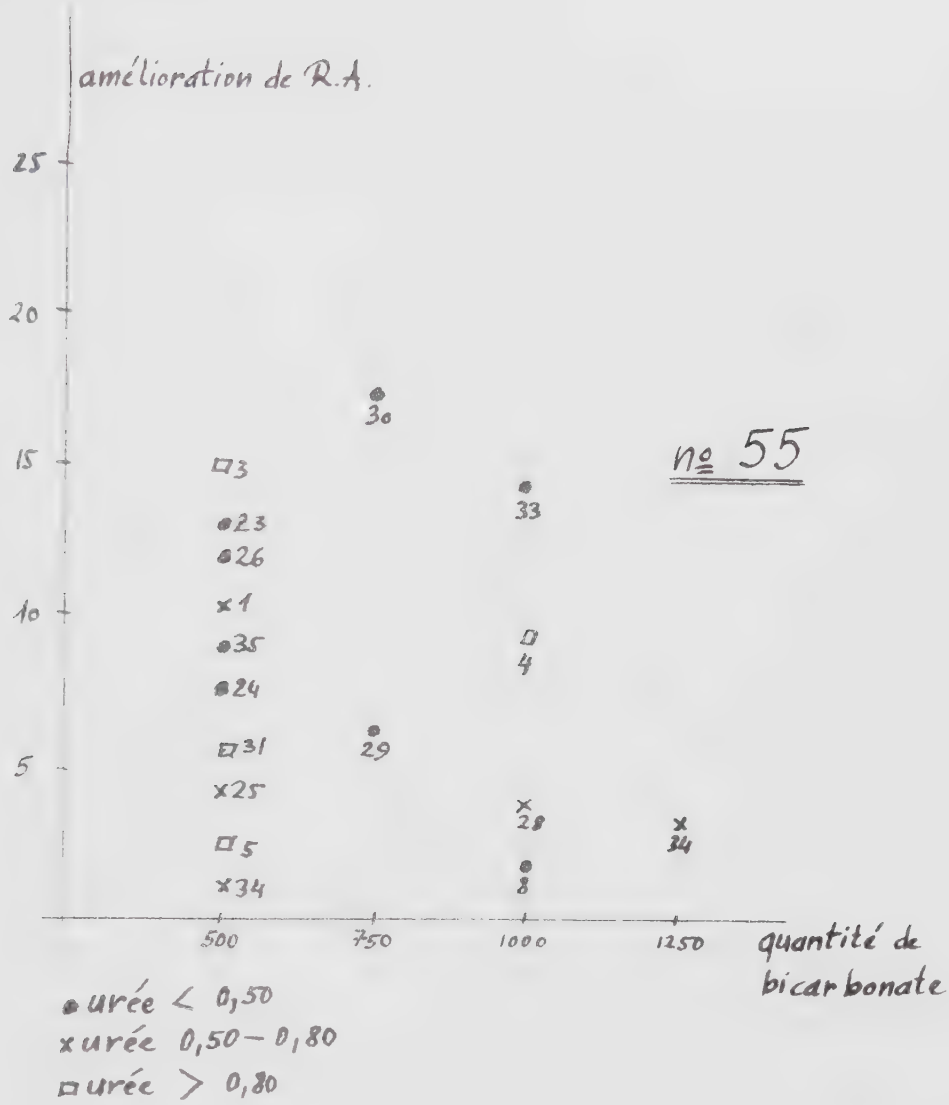
n° 54

+ } suivant schéma 42
0
=

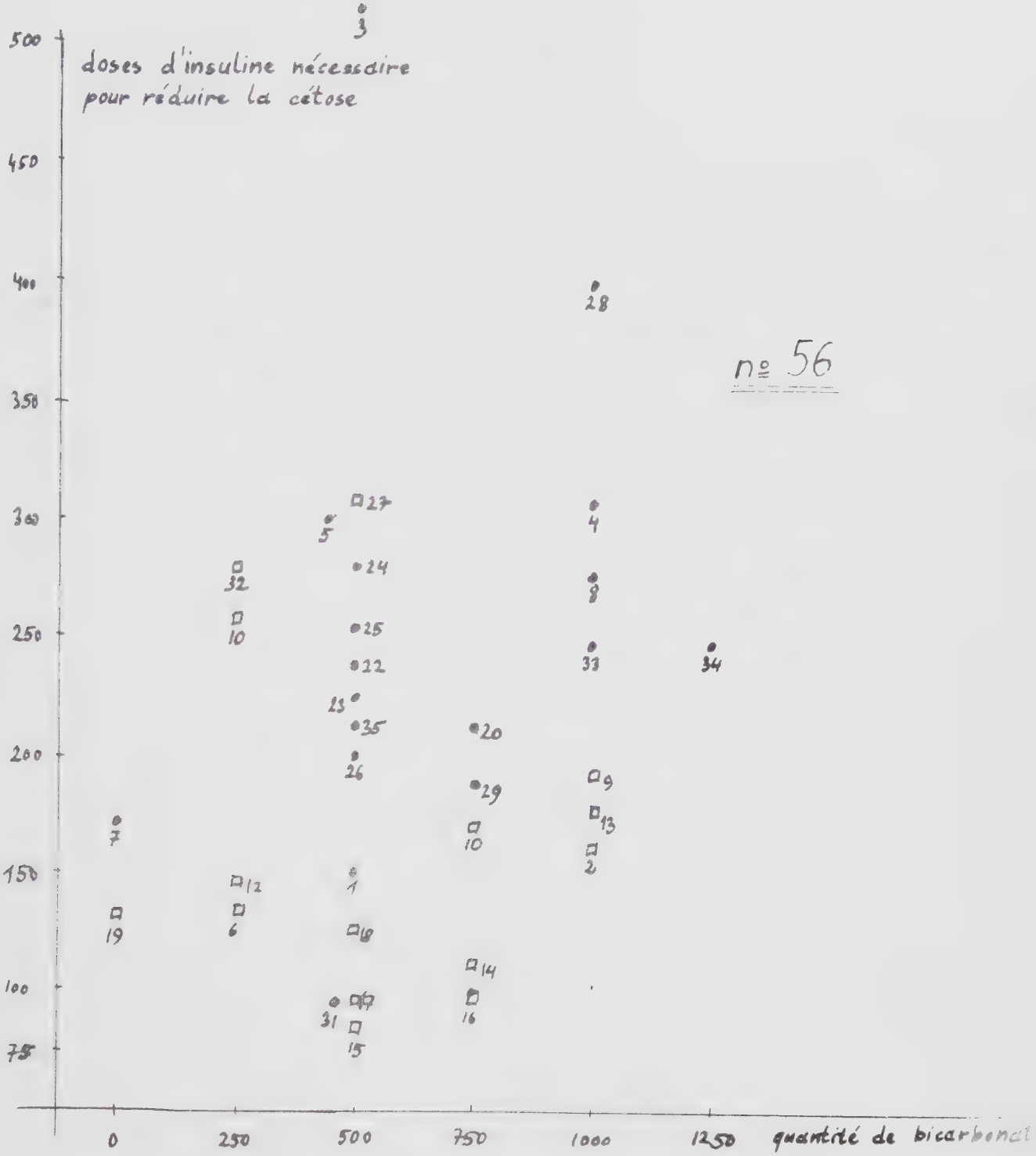

amélioration de R.A.
30
25
20
15
10
+5
nº 54a
=30
+3
=23
=26
01
=35
=24
=31
=25
=5
=35
=29
0
20
+28
0
8
0
34
=33
=4
R.A. < 30
250
500
750
1000
1250
quantité de bicarbonate
+
0
=
suivant schema 42



amélioration de R.A.
30
25
20
15
10
5
250
500
750
1000
1250
quantité de bicarbonate
n° 54b
R.A. > 30
+ = 0 } suivant schema 42


amélioration de R.A.
25
20
15
10
5
30
3
33
23
26
1
35
4
24
31
29
25
28
34
5
34
8
500
750
1000
1250
quantité de bicarbonate
urée < 0,50
urée 0,50 – 0,80
urée > 0,80

n° 55

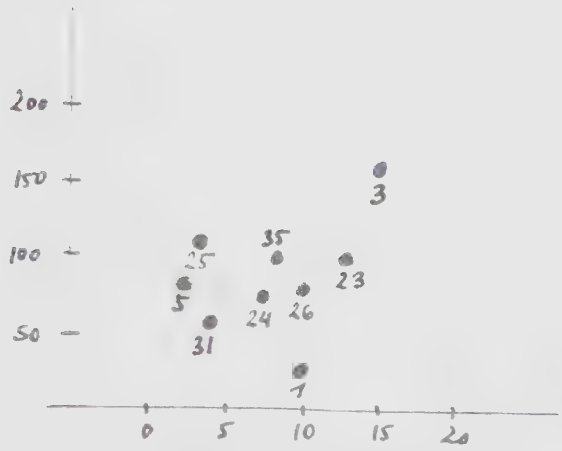


n° 56

● R.A. < 30

□ R.A > 30

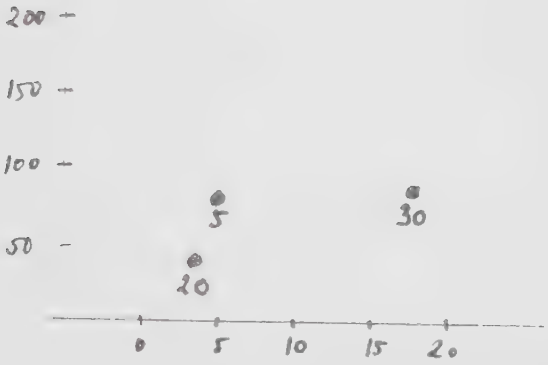
dose d'insuline en 3 heures



n° 57a

amélioration de R.A.

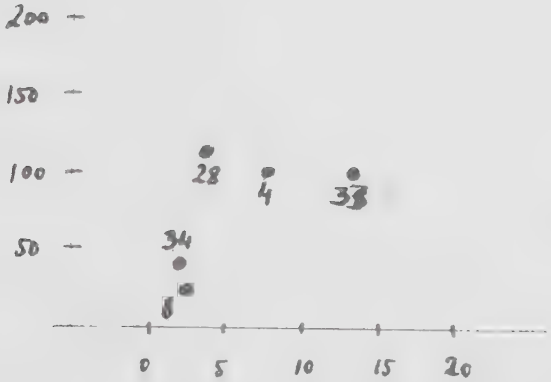
500 cc de bicarbonate



n° 57b

amélioration de R.A.

750 cc de bicarbonate



n° 57c

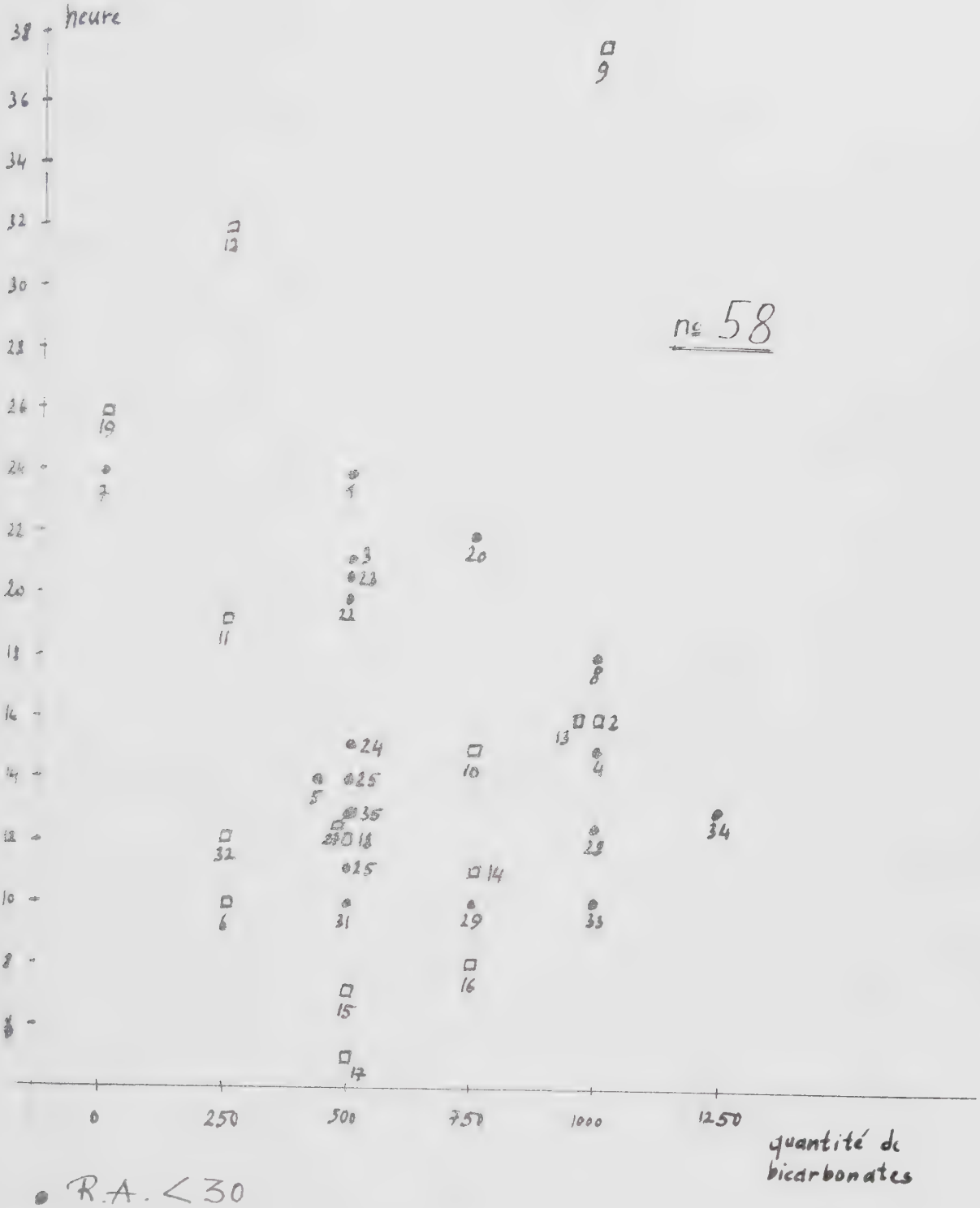
amélioration de R.A.

1000 cc de bicarbonate

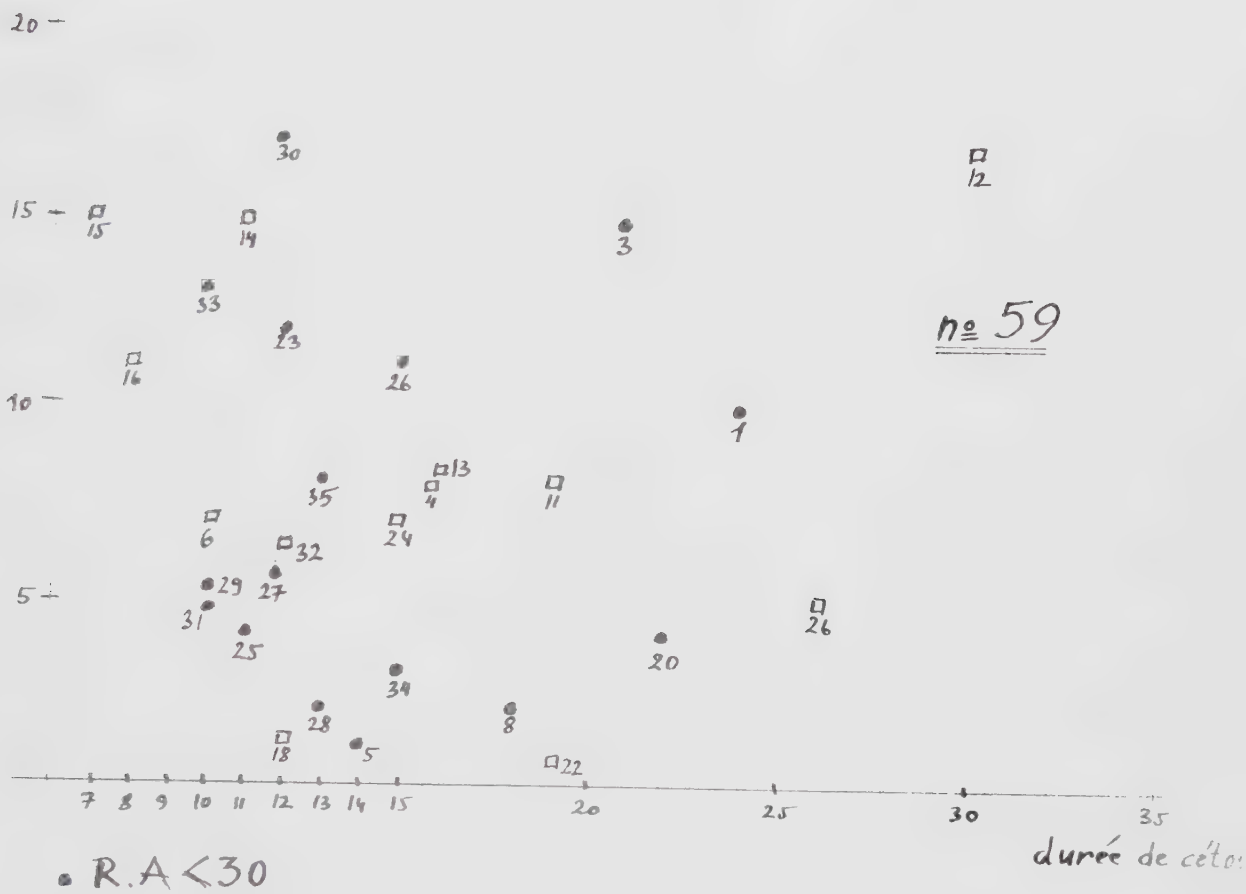
Dans le tableau N° 54, les mêmes chiffres sont indiqués, mais on a séparé les cas, en se référant au tableau N° 42; à propos de ce dernier tableau, les cas ont été séparés, en doses des 3 premières heures faibles (o), suffisantes (=) ou trop fortes (+); et les cas sont reportés, ainsi distingués dans le tableau N° 54; on ne voit aucune différence apparaître. Les tableaux N° 54a et 54b essaient de voir s'il existe une différence, suivant l'insuline administrée, en séparant les acidoses fortes des faibles, ou pour voir si une acidose plus importante au départ ne rend pas les bicarbonates injectés plus ou moins efficaces. Ces tableaux ne confirment pas cette hypothèse.

Si le fait d'essayer d'arrêter la production d'acides (rôle voulu de l'insuline), ne semble pas jouer de façon nette sur la remontée de la R.A, il est intéressant d'étudier le rôle du rein. On sait que lors de l'acido-cétose diabétique, le rein n'est pas capable d'éliminer une acidité titrable maximum; on peut imaginer que le rein ne soit pas capable de réabsorber les bicarbonates au maximum. Le tableau N° 55 classe les cas observés suivant l'état rénal; on ne voit pas de différence suivant le taux de l'urée.

On a dit aussi que l'acidose pouvait être une cause d'insulino-résistance. Dans le tableau N° 56 sont notés les rapports entre la dose d'insuline nécessaire pour réduire la cétose, et la quantité de bicarbonates injectée. On voit qu'il n'y a aucun rapport, et qu'en particulier, l'administration de fortes doses de bicarbonates ne peut en aucune façon, entraîner une "économie" en insuline : le seul traitement véritable de la cétose est bien sûr l'insuline. Les tableaux petits N° 57a, 57b, 57c mettent en évidence, que pour une quantité fixe de solutés bicarbonatés injectés, l'amélioration de la R.A est assez proportionnelle à la quantité d'insuline injectée; à noter que les doses administrées en sous-cutané semblent dans l'ensemble plus actives.


heure
38
36
34
32
30
28
26
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
0
250
500
750
1000
1250
quantité de bicarbonates
n° 58
• R.A. < 30
□ R.A. > 30

correction de R.A.



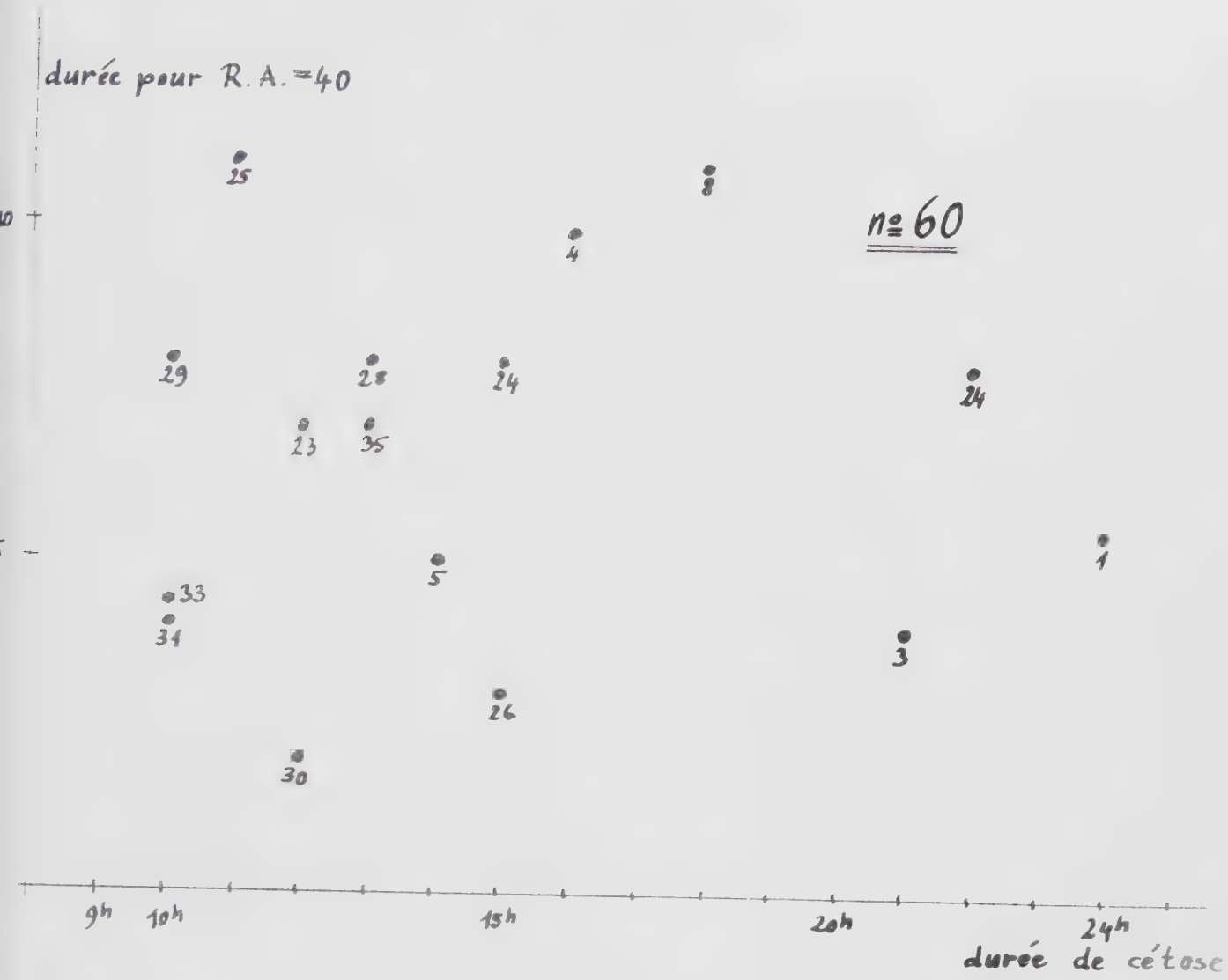
Enfin, le tableau N° 58 montre que la quantité de bicarbonates injectée a peu d'influence sur la durée de la cétose; certes, les cas à forte prescription d'alcalinisants semblent dans l'ensemble avoir été guéris plus vite de leur cétose, mais cette impression ne repose sur rien de précis ou de mathématique.

Cette absence de relations entre l'administration de bicarbonates et la correction de l'acidose, entre les quantités administrées et la durée de la cétose, ou l'efficacité de l'insuline, pourrait faire croire à une incapacité des bicarbonates à jouer leur rôle alcalinisant de façon correcte.

Rees et Samyi (70), ainsi que Romani (39) ont préconisé l'emploi du T.H.A.M., notamment en cas d'insuffisance rénale, pour éviter une perfusion forte de solutés salins. Il faut suivre de près le pH, et arrêter la perfusion quand il remonte au-dessus de 7,3. Ce tampon organique accroît la sensibilité à l'insuline, et il faut administrer en même temps du potassium et du glucose pour prévenir le risque d'hypokaliémie ou d'hypoglycémie.

Esct-ce que ce tampon organique serait plus efficace ? Pour corriger l'acidose peut être, mais deux tableaux laissent un doute quant à l'utilité de cette correction de l'acidose.

Dans le tableau N° 59 est notée en abscisses la durée de la cétose, en ordonnées l'importance de la correction de l'acidose. Ce schéma montre l'absence de relation absolue : les corrections importantes de l'acidose n'entraînent pas forcément une cétosurie plus courte, c'est-à-dire plus facilement corrigée, et une faible correction peut s'accompagner d'une cétosurie de courte durée.



Le tableau N° 60 reprend le même problème en notant la durée de cétose, et en ordonnées le temps nécessaire pour obtenir une R.A - périeure à 40 volumes, pour les cas à forte acidose seulement (R. inférieure à 30 volumes). Il n'y a pas de relation non plus, a trement dit, le fait de corriger rapidement l'acidose (par les carbonates, par l'insuline.....) n'entraîne pas une plus grande pidité dans la suppression de la cétosurie.

Faut-il conclure avec J.D. ROMANI (39) qu'il ne faut pas donner d'alcalins lorsque le taux des bicarbonates sanguins est égal ou supérieur à IO mEq par litre, c'est-à-dire 20 volumes

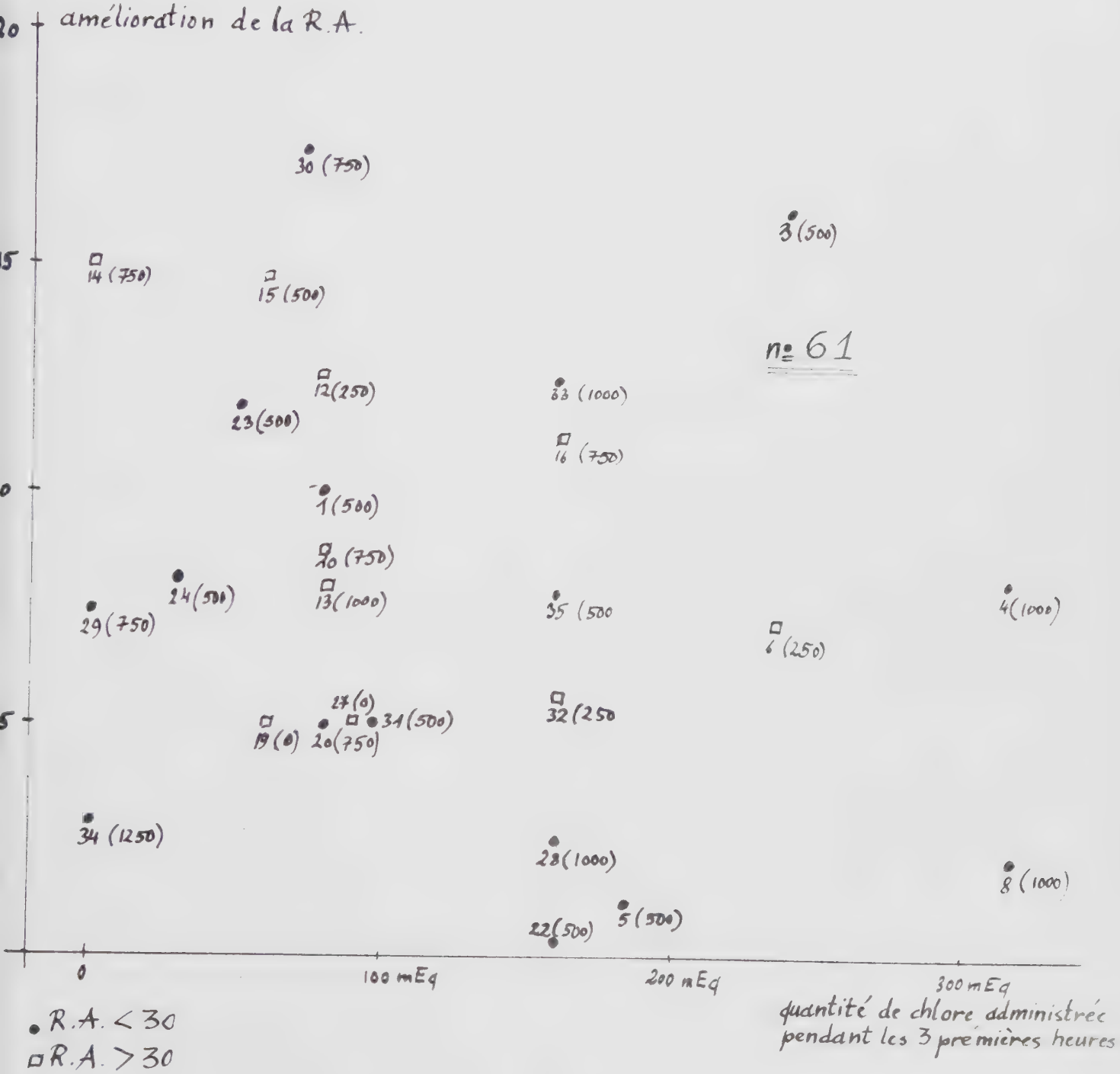
Certes, comme le remarque ROMANI, l'administration de perfusions alcalines ne semble pas avoir amélioré le pronostic du coma diabétique, en particulier, comme on l'a vu plus haut, les solutés bicarbonatés ne semblent pas améliorer la durée de la cétose, ni économiser l'insuline nécessaire. Certes, surtout, la correction de l'acidose ne semble pas utile pour réduire la durée de la cétose, mais deux arguments viennent plaider en faveur de l'administration des bicarbonates.

Tout d'abord, l'alcalinisation a un rôle très bénéfique sur le rythme respiratoire, et sur l'impression de gêne ressentie par le malade (cf. Singer 27), et comme dans plus de 50 % des cas, le malade est conscient, cet aspect de confort du malade n'est pas à négliger. De plus, on l'a vu, dans II cas existaient une obnubilation et une agitation gênant la thérapeutique (veines souffrant beaucoup de cette agitation); dans ces cas, l'administration de bicarbonates a souvent calmé nettement les malades.

Le second argument est un argument a contrario : si on ne perfuse pas de bicarbonate de soude, que doit-on perfuser à la place ? Le choix est à faire entre :

- un soluté salin,
- un soluté glucosé.

Il parait peu raisonnable d'administrer un soluté glucosé chez un patient dont la glycémie est déjà élevée, et entretient une glycosurie, donc une diurèse osmotique importante; de plus, il faudrait apporter du sodium, et faire appel soit au chlorure de sodium, soit au bicarbonate de sodium, soit un lactate de sodium (ce dernier ne paraissant pas avoir plus d'intérêt que le bicarbonate).


amélioration de la R.A.
30 (750)
3 (500)
14 (750)
15 (500)
n° 61
12 (250)
23 (500)
33 (1000)
16 (750)
1 (500)
10 (750)
24 (500)
29 (750)
13 (1000)
35 (500
4 (1000)
6 (250)
27 (0)
32 (250
19 (0)
20 (750)
31 (500)
34 (1250)
28 (1000)
8 (1000)
22 (500)
5 (500)
0
100 mEq
200 mEq
300 mEq
quantité de chlore administrée pendant les 3 premières heures
• R.A. < 30
□ R.A. > 30

Reste donc à perfuser du chlorure de sodium en soluté isotonique. Cette perfusion amène une forte quantité de l'anion chlore : I57 mEq par litre, soit 52 mEq de plus que dans le plasma normal Il peut donc en résulter une hyperchlorémie iatrogène, et une exagération de l'acidose, par dilution des bicarbonates. Le tableau N° 6I essaie de trouver une relation entre la dose de chlore administrée et la correction de l'acidose (entre parenthèses sont indiquées les quantités de sérum bicarbonaté perfusées). S'il n'existe pas de relation précise, (en raison peut-être du paramètre insuline non étudié ici), il faut noter

- que les cas à fortes prescriptions de chlore entraînent une correction de l'acidose modeste : cas N° 4, 8 et 28, malgré la prescription de I000cc de sérum bicarbonaté,
- que lors de l'administration de I57 mEq de chlore (I litre de sérum physiologique), la proportion de correction est nettement en relation avec les doses de bicarbonates (cas N° 32, 35, I6, 33),
- que les cas N° 3 et 6 s'expliquent par des pertes chlorées très importantes (vomissements),
- que les cas N° 29 et 34 s'expliquent par la modicité du traitement par l'insuline (I7 et 29 % dans les 3 heures).

L'ion chlore apporté en excès paraît donc pouvoir gêner la correction de l'acidose. Aussi, avec Dérot et Tchobroutsky (4) il faut dire qu'au début de la réanimation, "le soluté bicarbonaté sodique à I4 pour mille, dit isotonique", assure la réhydratation extracellulaire, combat l'acidose, évite l'hyperchlorémie.

Bien sûr, il faut savoir ne pas perfuser de trop grosses quantités de bicarbonate, pour éviter l'alcalose iatrogène; une seule fois, cas N° 26, cette alcalose fut notée, avec à la dixième heure, une R.A à 77,5 volumes, après perfusion de 500 cc de bicarbonaté seulement. La mesure du pH aurait cependant été utile, peut-être s'agissait-il seulement d'une acidose gazeuse compensée ?

Dans les statistiques prises pour témoins

- Assan (2) la note 9 fois (6 %), soit par prescription de trop fortes quantités d'alcalins (320 mEq = 28 g = 2 litres de soluté), soit par vomissements importants. Pour cet auteur, l'apparition d'une alcalose aurait une incidence fâcheuse nette sur le niveau de conscience avec pour un cas, retour à la conscience normale par apport intra-veineux de chlorure d'ammonium.

- Dérot (38) la note malgré des doses "modestes" (non indiquées) et conseille des doses de l ordre de 750 ml de solutés. Il insiste sur le danger d une telle alcalose : fuite potassique accrue, entrainant une torpeur chez le malade, ce qui rend difficile la réanimation par voie buccale

- Planchu (37) l a trouvée dans I7 cas (2I %) avec une R.A supérieure à 65 volumes, par apport excessif d'alcalins (plus de 750cc de bicarbonaté); pour lui, par contre, cette alcalose iatrogène parait sans conséquences facheuses.

Ainsi, lors de la réanimation du début, comme il ne peut être question d'administrer des solutés glucosés, et que plus tard, par crainte d une alcalose iatrogène, on devra recourir au soluté de chlorure de sodium, dans un premier temps, l'emploi de soluté bicarbonaté présente donc le gros avantage d'apporter du sodium, indispensable pour corriger la volémie, sans apporter les ions chlores gênants. Mais, il ne faut sûrement pas apporter de trop fortes doses, et se limiter à 750 ou I000 cc.

Tableau n° 62

Bilan

Cas	Perfusions	Boissons	Urines	Pertes vomissements respiration	Bilan positif	Bilan négatif	TOTA
1	6.000	2.000	2.800	1.000	8.000	3.800	4.200
3	5.000	0	2.700	2.000	5.000	4.000	1.000
4	7.500	1.200	2.100	3.000	8.700	5.100	3.600
5	7.750	550	750	1.500	8.300	2.250	6.050
7	4.750	700	300	1.500	5.450	4.500	900
8	10.000	1.500	5.000	1.500	11.500	6.500	5.000
10	1.250	2.500	2.250	800	4.700	3.050	1.650
12	2.750	2.000	1.500	1.000	4.750	2.500	2.250
13	4.500	2.000	2.000	1.000	6.500	3.000	3.500
22	4.500	1.500 ?	2.200	800	6.000	3.000	3.000
26	3.000	1.000	1.000	800	4.000	1.800	2.200
28	7.250	1.600	2.000	1.500	8.850	3.500	5.350
29	7.000	1.500	2.800	1.000	8.500	3.800	4.700
33	6.500	2.600	1.300	1.000	9.100	2.300	6.900
34	6.500	2.500	1.000	1.500	9.000	2.500	6.500

REANIMATION HYDRIQUE

La réhydratation est fondamentale pour la rééquilibration de l'acido-cétose diabétique; il a déjà été vu que la déshydratation est souvent très importante. La meilleure façon de l'estimer serait de peser le malade à son admission et de comparer avec le poids habituel. Mais, il n'est pas possible à CAEN de peser un malade dans le coma.

Le tableau N° 62 donne une idée de la réanimation pour les I5 cas, où le bilan hydrique a pu être pratiqué avec suffisamment de rigueur. Dans la première colonne, sont indiquées les quantités d'eau perfusées par voie veineuse, au cours des 24 premières heures de traitement (en général, la réanimation par voie veineuse est terminée vers la 24ème heure dans les 35 cas). Dans la seconde colonne, sont indiquées les quantités d'eau données par voie buccale, soit sous forme d'eau pure, soit sous forme de café au lait, potage, jus de fruits.

En face de ces apports sont notées les pertes : tout d'abord les urines, le plus facilement mesurables. Ensuite les autres pertes vomissements, facilement mesurables, pertes par respiration (estimées à 750cc par 24 heures, quand le sujet respire normalement, plus en cas de fièvre ou de respiration ample - respiration de Kussmaul -), enfin, diarrhée importante du cas N° 4.

Ainsi, on établit le bilan, toujours positif au cours de ces 24 premières heures : on voit cependant que les chiffres sont très variables d'un cas à l'autre.

- Peut-on prévoir à l'avance de combien, il faut positiver le bilan hydrique ?

J.D. ROMANI (39) juge sur l'état de l'osmolarité du plasma. Il se base sur la pression osmotique totale des liquides extra-cellulaires (delta non corrigé) : tout accroissement de l'osmolarité de IO % correspondrait à une diminution de IO % de l'eau totale du corps. Prenons par exemple un homme de 60 Kg. Il contient environ 60 % d'eau, soit 36 litres; s'il a une osmolarité de 330 mOsm, il a donc une hyperosmolarité de 30 mOsm, soit IO %. Avec ROMANI, il faudrait conclure qu'il a perdu 3,6 litres d'eau.

Ce raisonnement ne parait pas très exact au début du traitement de l'acidose. En effet, l'osmolarité traduit le rapport entre les produits osmotiquement actifs (électrolytes, glucose), et l'eau dans le secteur plasmatique. Or, dans l'acidose diabétique, les produite osmotiquement actifs ne constituent pas un pool fixe, permettant de juger le déficit ou l'inflation hydrique .

- le sodium fuit dans les urines, par les vomissements, il entre dans la cellule du fait de l'acidose, entrainant une hydratation cellulaire plus forte que celle induite par le potassium;
- le potassium filtre des cellules vers le plasma, puis quitte l'organisme par les urines.
- le glucose est éliminé par les urines.

L'hyperosmolarité habituellement rencontré dans l'acido-cétose n'est que le témoin du déficit hydrique plus important que le déficit électrolytique, mais il ne préjuge pas de l'importance de ces déficits

La pesée des malades, au sortir de l'acido-cétose,, alors que leur hydratation est considérée comme satisfaisante, et que leur ionogramme ne montre plus d'hyperosmolarité, est très significative : si elle n'est pas pratiquée constamment, on note parfois une chute de poids de 4 à 5 Kg. En fait, chacun sait qu'un début d'oedème s'apprécie par la prise de poids, et une déshydratation intra-cellulaire par la chute : l'osmolarité ne traduit pas de près ces modifications.

Dans le tableau N° 63, sont notés pour les I5 cas où le bilan a pu être établi, à la 24ème heure, l'osmolarité plasmatique, et selon la méthode de ROMANI, le déficit hydrique calculé, et l'hydratation qui aurait dû être prescrite (bilan); en face, le bilan de la réanimation pratiquée dans le service. On voit qu'il y a de nombreuses discordances, et l'expérience montra qu'il fallut plusieurs jours d'hospitalisation pour que le malade récupère un poids sensiblement identique à celui qu'il avait avant son épisode acido-cétosique.

N'y aurait-il donc aucun moyen pour savoir quelle réhydratation prescrire ? Tout d'abord, il faut se rappeler qu'il y a plusieurs déshydratations à combler :

- la déshydratation plasmatique, en premier, la plus dangereuse, dans l'immédiat, en raison du risque de collapsus, et qu'il faut rétablir le plus rapidement possible.

- la déshydratation extra-cellulaire, responsable du pli cutané, beaucoup moins dangereuse.

- la déshydratation intra-cellulaire, responsable de la soif, qui est corrigée en dernier, la soif persistant tant qu'existe un déséquilibre intra-cellulaire important; cette déshydratation intra-cellulaire est peut-être responsable de torpeur, de fièvre, d'agitation, de délire.

Cette séparation des diverses déshydratations doit conduire à des déductions thérapeutiques.

Au début, il s'agit de lutter contre l'hypovolémie sanguine. Peut-on évaluer cette hypovolémie ?

Le taux des protides sanguins semble être un bon témoin de l'hypovolémie. Si on applique le raisonnement de ROMANI, au taux des protides, on peut constater des déficits hydriques plasmatiques importants.

Tableau n° 64

Cas	Protides	déficit en %	déficit en ml	quantité perfusée	nouveau t. Pt	déficit à t=3h	déficit en ml	amélioration	efficacité	notes
1	87 g	24 %	670 cc	I.000	76,5	9 %	250 cc	420 cc	42 % ▪	
4	87,5 g	25 %	600 cc	4.500	70	0 %	0	600 cc	13 % ▪	diarrhée profuse
5	96,5 g	38 %	900 cc	2.200	90	28 %	670 cc	230 cc	10 %	vomissements
7	109 g	55 %	1500 cc	2.000	86	23 %	550 cc	950 cc	47 % °	
10	82 g	17 %	400 cc	1.250	70	0 %	0	400 cc	32 % ▪	
12	87 g	24 %	570 cc	750	74	6 %	140 cc	430 cc	57 %	
13	87 g	24 %	570 cc	3.000	72	3 %	70 cc	500 cc	16 % °	vomissements +++
15	92 g	30 %	720 cc	3.000	75	7 %	170 cc	550 cc	18 % ▪	
20	95 g	36 %	830 cc	1.250	89	19 %	440 cc	390 cc	31 %	
28	84 g	20 %	460 cc	2.000	78	11 %	250 cc	210 cc	10 %	vomissements ++
29	78,5 g	11 %	250 cc	2.000	54	-22 %	-500 cc	750 cc	38 % ▪	uriné : 1.300 cc
31	111 g	57 %	1350 cc	1.000	106,7	52 %	1100 cc	200 cc	10 %	
33	93,5 g	33 %	800 cc	3.500	78	11 %	260 cc	540 cc	15 % ▪	vomissements ++
34	101 g	45 %	1100 cc	2.000	76,5	10 %	240 cc	860 cc	43 % ▪	

▪ chiffres obtenus après 6 heures

° chiffres obtenus après 12 heures

Tableau n° 65

Cas	coefficient d'efficacité	eau dissipée du plasma	heure du t. des Pt	dose d'Insuline
1	42 %	58 %	6 h.	30 %
4	13 %	87 %	6 h.	49 %
5	10 %	90 %	3 h.	26 %
7	47 %	53 %	12 h.	44 %
10	32 %	68 %	6 h.	65 %
12	57 %	43 %	12 h.	36 %
13	16 %	84 %	3 h.	59 %
15	18 %	82 %	6 h.	86 %
20	31 %	69 %	3 h.	18 %
28	10 %	90 %	3 h.	30 %
29	38 %	62 %	6 h.	67 %
31	10 %	90 %	3 h.	65 %
33	15 %	85 %	6 h.	84 %
34	43 %	56 %	6 h.	39 %

Dans le tableau N° 64 sont notés les taux de protides de I7 cas (où le tableau fut réalisable) au départ de la réanimation. Dans la seconde colonne, est noté le déficit hydrique plasmatique, en pourcentage, calculé ainsi :

$$Q\% = \frac{\text{taux de protides} \times I00}{\text{taux théorique (70g/l)}}$$

Dans la troisième colonne, est noté le déficit hydrique plasmatique calculé en chiffres réels : l'eau plasmatique représentant 4 % du poids du corps normal. Dans la 4ème colonne, est notée la quantité de liquide perfusée au début de la réanimation (du fait des vomissements, il n'y a pas de réanimation par voie orale). Dans la 5ème colonne, le nouveau taux des protides est noté après 3 H., 6 H. ou I2 H. de traitement suivant les cas. Dans les 6ème et 7ème colonnes, le déficit hydrique non encore corrigé. Dans l'avant-dernière colonne, est notée l'amélioration hydrique, c'est-à-dire la quantité d'eau maintenue dans les vaisseaux; dans la dernière colonne, on a établi un "coefficient d'efficacité" correspondant à la quantité d'eau administrée par voie veineuse, effectivement restée dans le secteur plasmatique.

La lecture de ce tableau montre que, à une exception près, (cas N 29), l'hydratation plasmatique n'a jamais été trop forte, donc qu'il n'y a pratiquement jamais eu de risques de surcharge. Il est à noter que dans le cas N° 29, où le taux des protides tombe à 54 g, avec théoriquement une surcharge de 22 %, il n'y a pas eu de signes pulmonaires inquiétants, alors que la malade âgée avait fait un infarctus du myocarde trois mois auparavant.

Le "taux d'efficacité" est surprenant : pour certains cas, il atteint pratiquement 50 %, pour d'autres à peine I0 %. Que faut-il en penser ? Le tableau N° 65 essaie d'établir certaines relations. Dans ce tableau est noté tout d'abord le coefficient d'efficacité; dans la colonne suivante, la quantité d'eau dissipée du plasma, calculée par la différence : I00 - coefficient. Dans la 3ème colonne est notée l'heure du nouveau taux de protides. Dans la 4ème colonne, est notée la dose relative d'insuline administrée à cette

Tableau n° 66

Hydratation à 24 heures

Cas	Déficit en eau au départ	Protides à 24 h	Hydratation plasmatique à 24 heures	Amélioration plasmatique	Bilan hydrique tab. 62	Efficacité	Eau pour secteur Extraplasmatique
1	670 cc	65 g	+ 8 %	870 cc.	5.200	17 %	4.330
4	600 cc.	6[illegible] g	+ 11 %	870 cc.	3 200	27 %	2.330
5	900 cc.	70 g	0 %	900 cc.	6 050	15 %	5.150
7	1.500 cc	95 g	- 40 %	400 cc.	900	45 %	500
12	570 cc.	85 g	- 21 %	100 cc.	2.250	5 %	2.150
13	570 cc.	70 g	0 %	570 cc.	3.500	16 %	2.930
28	460 cc.	70 g	0 %	460 cc.	5.350	9 %	3.890
29	250 cc.	61 g	+ 9 %	470 cc.	4.700	10 %	4.230
31	800 cc.	83 g	- 18 %	470 cc.	6.900	7 %	6.430
34	1.100 cc.	66 g	+ 6 %	1.250 cc.	6.500	19 %	5.250

heure précise, en se référant au tableau N° 50. La comparaison des colonnes N° 2 et 4 montre bien la relation entre ces deux paramètres : plus la quantité d'insuline administrée est importante, plus l'eau quitte le secteur plasmatique, pour regagner le secteur intra-cellulaire. Autrement dit, pour une réhydratation habituellement satisfaisante (2000 ml pour les 3 premières heures, par exemple), le fait de ne pas voir les protides redescendre rapidement vers des taux normaux, indique une bonne insulinothérapie, si les pertes urinaires sont effectivement diminuées.

Mais, avec Mme Donna KERN (42), on voit aussi qu'il n'y a pas intérêt à prescrire de trop grosses doses d'insuline au début de la réanimation, puisque celle-ci fait rentrer l'eau vers la cellule, et de ce fait, crée un risque de collapsus supplémentaire.

De façon à peu près identique, l'étude du taux des protides à la 24ème heure, montre qu'en général la rééquilibration plasmatique est acquise, et que même souvent, il semble exister une hémodilution secondaire iatrogène. Dans le tableau N° 66, sont étudiés pour ces cas, le déficit en ml intéressant le secteur plasmatique au départ (se rapportant aux tableaux précédents), le taux des protides au bout de 24 heures de réanimation, l'état de l'hydratation plasmatique qu'on peut en déduire (en + : l'eau en surcharge; en - : l'eau déficitaire); ensuite est notée l'amélioration, ou la quantité d'eau captée par le secteur plasmatique, puis l'eau totale gardée par l'organisme, c'est-à-dire le bilan tel qu'il a été calculé dans le tableau N° 62, et enfin la quantité d'eau restant pour le secteur extra-plasmatique.

On voit que dans 7 cas sur les 10 pouvant être étudiés dans ce tableau, la réhydratation plasmatique est terminée à la 24ème heure. Dans les 3 cas restants, le déficit plasmatique est encore net (40 % pour un cas) : le bilan n'est souvent alors que faiblement positif

Jusque là, n'a été envisagée que la seule hydratation plasmatique, à vrai dire, c'est elle que les examens de sang permettent de juger le mieux. Peut-on juger la réhydratation du secteur extra-plasmatique par l'osmolarité à la 24ème heure ? En effet, on a déjà vu qu au début du traitement, cette mesure n exprimait rien de fixe, et l'osmolarité du plasma ne peut traduire l'hydratation cellulaire.

Par contre, au bout de 24 heures de traitement, alors que les apports liquidiens équilibrent les pertes rénales, l'osmolarité permet de se rendre compte déjà mieux de l'hydratation générale, et du déficit hydrique. Dans les cas avec hydratation plasmatique satisfaisante, on peut juger alors de l'état hydrique général Dans le tableau N 67 est noté tout d'abord le bilan hydrique, au bout de 24 heures; puis on a noté l osmolarité plasmatique à 24 heures, et suivant l'idée de ROMANI, on a calculé le déficit hydrique persistant. Si on additionne la quantité d'eau déjà gardée par l organisme, à celle qu'il faudrait encore administrer, on voit que le déficit global en eau de l'organisme, au cours de l'acidose diabétique, est de l ordre de 6000cc. Un seul cas fait exception, le cas N° I3 concernant un cas mineur : l'importance, cependant, du déficit en eau, montre que là non plus, il ne faut pas négliger la réhydratation.

Il faut cependant tempérer ces estimations : rien ne prouve que l'eau circule de façon absolument libre entre les divers secteurs au bout de 24 heures, comme le calcul le sous entend. En outre, le déficit en potassium intra-cellulaire diminue l'état d'hydratation à l'intérieur de la cellule, et on ne sait au bout de combien de temps il se répare. Enfin, la différence entre le déficit hydrique et la chute de poids parfois notée, s'explique par l'importance du catabolisme protidique : l'organisme a besoin de plusieurs semaines, pour réparer un tel catabolisme.

Tableau n° 67

Cas	Bilan en 24h.	Osmolarité en 24h.	Déficit	Déficit en eau	Total des pertes
1	5.200	310	3 %	1 200 cc.	6.400
4	3.200	321	7 %	2.800 cc.	6.000
5	6.050	313	4 %	1.600 cc.	7.600
13	3.500	294	0 %	0	3.600
28	5.350	306	2 %	800 cc.	6.150
29	4.700	304	1 %	400 cc.	5.100
34	6.500	301	0 %	0 cc.	6.500

Il existe certes, un moyen pour connaître la déshydratation intra-cellulaire, tout au moins pour un secteur précis : les globules souges, sont en effet, aisément mesurables, grâce au calcul du volume globulaire moyen, à partir de l'hématocrite, et du nombre des globules rouges, mais l absence de précision de cette dernière mesure, l'ignorance absolue quant à l'homogénéité de la déshydratation intra cellulaire réduit l'intéret d'une étude basée sur ce volume globulaire.

Au total, comment mener la réhydratation hydrique ?

On peut prévoir qu'il faudra positiver le bilan d'environ 5 à 6 litres en 24 heures. Mais dire de façon plus précise, comment positiver ce bilan, nécessite l étude des besoins en électrolytes.

La déshydratation intra-cellulaire et extra-cellulaire de l'acido-cétose diabétique s'accompagne d'un déficit électrolytique important. Avec Plattner (65), on peut estimer que la déperdition entraînée par la suppression de l'insuline pendant 4 jours est de :

350 à 700 mEq de sodium,
280 à 600 mEq de chlore,
450 à 600 mEq de potassium.

Au cours de la réanimation, les électrolytes ont été apportés de la façon suivante :

Sodium : bicarbonate de sodium :
I litre = I4 g de $HNaCO_3$ = 3,8 g de Na = I65 mEq.

chlorure de sodium :
I g de NaCI = 393 mg de Na = I7 mEq.

Potassium : chlorure de potassium :
I g de KCI = 520 mg de K = I3 mEq.

Chlore : chlorure de sodium :
I g de NaCI = 607 mg de CI = I7,5 mEq de CI.

chlorure de potassium :
Ig de KCI apporte 480 mg CI = I4 mEq.

Au potassium injectable s'ajoute celui apporté par les jus de fruits : environ 300 mg pour I00 g, soit environ 87 mEq par litre; à noter que l'apport sodé réalisé par ces jus de fruits est faible : environ 5 mg pour I00 g, soit 2 mEq par litre.

Tableau n° 68

Apport électrolytique au cours des 24 premières heures

Cas	Sodium en mEq	Potassium en mEq	Chlore en mEq
1	540	130	510
4	928	195	880
5	715	150	630
7	460	135	370
8	1.160	495	1.425
28	660	170	650
29	590	230	590
33	670	265	560
34	720	180	590

Dans le tableau N° 68 sont indiqués les apports d'électrolytes au cours des 24 premières heures; ces apports ne permettent pas de se faire une idée du bilan des électrolytes : il faudrait pour cela : mesurer les vomissements (ou la diarrhée) avec précision, et calculer leurs concentrations électrolytiques; il faudrait mesurer avec précision l'ionurie des 24 heures

Cependant, il est intéressant de noter que l'apport de sodium est le plus souvent important, approchant 700 mEq, ce qui doit corriger de façon assez satisfaisante le déficit créé par l'acido-cétose; l'apport de chlore parait aussi relativement satisfaisant; l'apport de potassium, par contre, est faible, traduisant bien le déséquilibre cellulaire persistant, après 24 heures de réanimation une seule fois, on atteint 590 mEq de potassium.

- Comment concevoir la réanimation hydro-électrolytique ?

L'apport de sodium au début de la réanimation est essentielle pour corriger l'hypovolémie plasmatique et la déshydratation extra-cellulaire; il s'agit de maintenir l'eau administrée dans ce secteur plasmatique, pour éviter un collapsus favorisé par l'insulinothérapie (pourtant bien sûr indispensable), qui va amener beaucoup d'eau vers les cellules, en même temps qu elle va faire entrer le potassium.

A ce stade initial, on pourrait être tenté d'administrer des solutés hypotoniques, puisque l'hyperosmolarité du plasma est le plus souvent nette; mais cela reviendrait à donner une importante quantité d eau "non retenable" par l'organisme; si l'hyperosmolarité plasmatique n'arrive pas à lutter contre la perte hydrique induite par la diurèse osmotique, elle est une arme faible, mais utile, dont il ne faut pas se priver au début de la réanimation.

Ces deux raisons poussent à l'administration de solutés salés isotoniques; si IOOO cc de sérum bicarbonaté de sodium à I4 pour mille apporte I65 mEq de sodium, et IOOO cc de sérum physiologique environ I53 mEq, on arrive à fournir ainsi dans les 3 premières heures, la moitié du sodium nécessaire (3I8 mEq sur les 600 ou 700 mEq indispensables).

On a vu l'intérêt des bicarbonates pour éviter l'apport trop excessif de chlorures au début de la réanimation.

Par la suite, il n'y a plus besoin, en général, de lutter contre le risque d'hypotension, et on peut administrer logiquement des solutés hypotoniques, par l'adjonction d'ampoules de NaCI dans les solutés glucosés isotoniques

l'adjonction de 4 g de NaCI dans un litre de sérum glucosé apporte 68 mEq de sodium, ce qui réalise, par rapport à la concentration plasmatique, une dilution de moitié. Si au cours des 2I heures suivantes de la réanimation, on perfuse 4 litres de cette solution, on voit qu'on apporte ainsi 272 mEq de sodium, grâce à la réanimation intra-veineuse.

Si on fait le total de cet apport intra-veineux, on arrive à la dose de 590 mEq, bien proche du déficit calculé par Plattner : 600 - 700 mEq. Certes, il ne faut pas négliger la déperdition par les urines, qui peut atteindre environ 250 mEq, au grand maximum : c'est dire l'intéret de compléter la réhydratation par voie orale, grâce à l'ingestion de potages salés, lorsque les vomissements sont terminés.

Donc, dans les trois premières heures, il faudrait administrer 2000 cc de liquides. Il va sans dire que la surveillance de la diurèse est un élément indispensable, et qu'une anurie persistante devrait faire modérer les prescriptions par risque de surcharge. Mais ce risque de surcharge paraît assez minime au cours de l'acido-cétose diabétique. On a déjà parlé des cas N 28 et 29.

Pour le cas N° 28, c'est un infarctus du myocarde qui déclenche la poussée d'acido-cétose ; mais, heureusement pour la malade, il ne sera mis en évidence que le lendemain, et l'hydratation se fera comme suit :

- dans les 3 premières heures :
  1000cc de bicarbonates
  1000cc de sérum physiologique (318 mEq de Na)
- dans les 9 heures suivantes
  3000 cc de sérum glucosé isotonique contenant 12 g de NaCl soit 204 mEq de Na
- dans les 12 dernières heures
  2000cc de sérum glucosé isotonique, contenant 8 g de NaCl, soit encore 136 mEq de Na.

Chez cette femme âgée, porteuse d'un infarctus du myocarde qui vient de se constituer, on a administré 7000cc de solutés, avec 658 mEq de sodium. L'étude de la protidémie, tout au long de la journée, montre qu'il n'y eut jamais de surcharge vasculaire, puisque le taux des protides ne descendit jamais au-dessous de 70 g/litre: du reste, la surveillance clinique minutieuse eût décelé une surcharge pulmonaire. Ainsi, la plus grande partie de l'eau administrée est passée dans le secteur cellulaire; à noter une perte urinaire de 2000cc

Dans le cas N° 29, survenant 10 jours plus tard, à la suite d'une fracture du col du fémur, occasionnée par une chute, la réhydratation sera d'une intensité égale.

En fait, l'oligo-anurie du départ signe une hypovolémie déjà importante, avec tendance au collapsus. L'apport d'eau et de sodium ne fait qu'améliorer cette hypovolémie, et doit permettre à la diurèse de repartir. L'absence habituelle de signes de surcharge, malgré une oligurie fréquente indique une réhydratation cellulaire importante, déjà notée à propos de l'hydratation.
En cas de collapsus de départ, il y a intérêt à ne pas prescrire de fortes doses d'insuline : le pronostic immédiat n'est pas lié à la formation de corps cétoniques, mais au collapsus, à l'oligo-anurie,

dans ces cas précis, la réanimation hydroélectrique prend le pas sur l'insulinothérapie. A l extreme, on pourrait dire qu'il ne faut pas administrer, dans ce type d'acido-cétose très évoluée, d'insuline au cours des 2 premières heures, avant que le volume plasmatique ait récupéré une ampleur satisfaisante.

A ce sujet, le traitement du collapsus de la phase initiale par des vasopresseurs ne paraît pas logique; en effet, cette hypotension est le résultat d'une hypovolémie très importante; si on administre en même temps de l'insuline, on veut alors chercher à comprimer un volume qui se réduit encore, par le passage d'eau vers la cellule. En fait, il faut remplir le secteur plasmatique par des perfusions abondantes, du sang ou du plasma. Enfin, comme le notent bien Dornier et Kuntzmann (49), lorsque le collapsus persiste, il y a lieu de rechercher une autre cause, indépendante de l'épisode métabolique :

infarctus du myocarde,
infections pulmonaires sévères,
pancréatite aigüe,
insuffisance surrénalienne,
choc traumatique (fracture du cas N° 29). Le traitement approprié sera nécessaire.

L'étude de l'administration de chlore mérite moins d'intérêt sauf au début, lorsqu'il est préférable de ne pas accentuer l'acidose par une hyperchlorémie iatrogène. L'administration de sodium et de potassium se faisant par la suite sous forme de chlorure, il est à noter que les doses apportées corrigent facilement en 24 heures le déficit habituel :

9 g de NaCl du sérum physiologique
\+ I6 g de NaCl dans les 4 litres de glucosé, apportent déjà 438 mEq de chlore

+ I2 g de KCl apportés par les 4 litres de glucosé apportent encore I68 mEq, soit au total 606 mEq de chlore pour les 24 premières heures.

Si on ajoute le chlore apporté par l'alimentation et les jus de fruits, on voit que les pertes sont corrigées grosso-modo en 24 heures, même si l'élimination chlorée urinaire atteigna t 250 mEq par 24 heures, ce qui n'est pas le cas.

Reste le problème de l'apport de potassium.

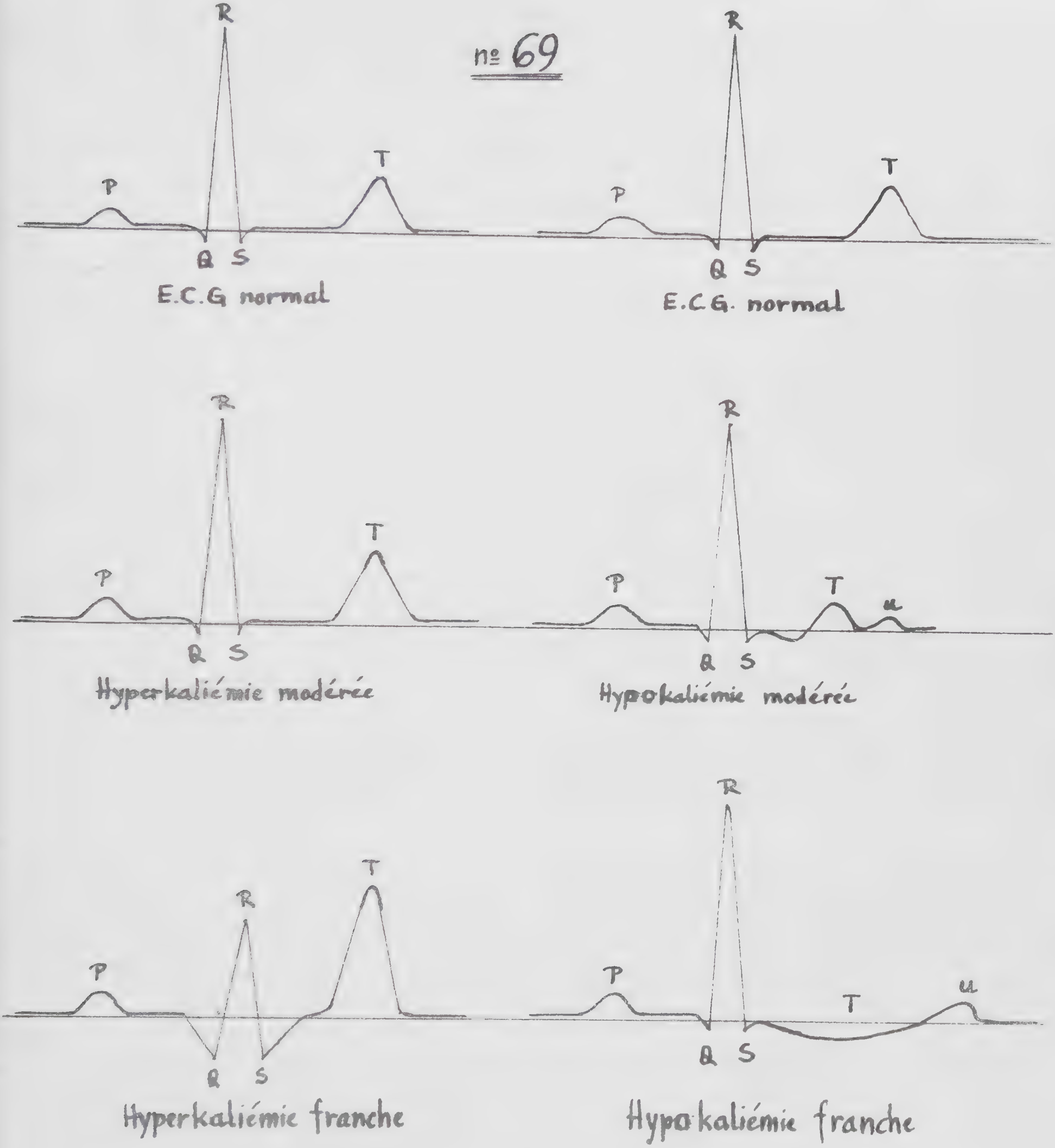
Il existe un important déficit potassique à combler au cours de l'acido-cétose, mais ce déficit ne s'extériorise pas par la kaliémie, paradoxalement augmentée. Il y a inflation du potassium extra-cellulaire, avec diminution du potassium intracellulaire. Mais le simple rappel des rapports de contenu potassique de ces deux secteurs, suffit à juger de la rapidité avec laquelle peut se constituer une hypokaliémie, lors de l'appel de potassium vers le secteur intracellulaire : la quantité de potassium extracellulaire est à l'état normal de 62 mEq, et la quantité de potassium intracellulaire est de 3500 mEq. Le rapport

$$\frac{\text{potassium intra-cellulaire}}{\text{quantité d'eau cellulaire}} = \frac{3500 \text{ mEq}}{25 \text{ litres}}$$

montre que la rentrée d'un litre d'eau dans la cellule s'accompagne obligatoirement de la rentrée d'environ I40 mEq de potassium; la comparaison avec les chiffres de fuite de potassium (450-600 mEq) montre bien que la perte d'eau intra-cellulaire est de l'ordre de 3 à 4 litres, alors que la fuite d'eau extra-cellulaire est de l'ordre de 3-4 litres aussi.

L'administration d'insuline, en faisant rentrer le glucose dans la cellule, et par ce fait de l'eau, entraîne un appel de potassium échangé contre le sodium, qui a envahi la cellule.

nº 69


P
R
Q S
T
E.C.G normal
P
R
Q S
T
E.C.G. normal
P
R
Q S
T
Hyperkaliémie modérée
P
R
Q S
T
u
Hypokaliémie modérée
P
R
Q S
T
Hyperkaliémie franche
P
R
Q S
T
u
Hypokaliémie franche

Quelle est la quantité à administrer dans ces conditions ?
On a vu, à propos de l'hydratation, qu'au bout de 24 heures, il persistait un déficit hydrique de l'ordre de 2 litres, et que ce déficit était essentiellement dû à une déshydratation cellulaire non encore corrigée. On voit donc qu'il n'est pas utile de positiver de plus de 280 mEq le bilan potassique, au cours de la première journée; si on compte les pertes urinaires, de l'ordre de 50-60 mEq maximum, on voit qu'il faut administrer environ 330 mEq de potassium

Cet apport peut se réaliser simplement par l'adjonction de chlorure de potassium dans le sérum glucosé, à raison de 3 g par litre par exemple. Ceci réalise un apport de I2g de KCI par 24 heures, soit I56 mEq de K^+. Si on fait boire au malade, dès que les vomissements ont cessé, 2 litres de jus de fruits, on apporte en outre environ 6 g de potassium pur, soit I74 mEq de K^+. Le total des apports atteint ainsi 330 mEq.

Mais, on l'a vu, au début du traitement, existe une hyperkaliémie importante, à part quelques rares cas avec hypokaliémie.
A partir de quand peut-on administrer du potassium intra-veineux, sans risquer une fibrillation ventriculaire, ou des paralysies. Certes, pour Lestradet (I) une telle hyperkaliémie est presque physiologique en cas d'acidose, se corrigeant en même temps que le trouble acido-cétosique, le cas N° 32 rappelle cependant bien que l'administration de potassium intra-veineux n'est pas dépourvu de danger

La surveillance électro-cardiographique est bien sûr très intéressante, et simple, comme le rappelle le tableau N° 69, encore ne donne-t-elle pas toujours des renseignements très précis, en particulier quand les troubles coronariens viennent interférer avec les troubles dyskaliémiques.

Fabre et Bresson (83) ont étudié l'intérêt d'une kaliothérapie précoce dans les 2 premières heures, pour faire réintégrer rapidement le potassium dans le secteur intra-cellulaire, où il est

indispendable pour assurer le métabolisme énergétique. Ces auteurs administrent des doses de l'ordre de 0,5 mEq/kg de poids, soit 25 à 40 mEq de potassium, c'est-à-dire 2 à 3 g de KCl, dans les premières perfusions; pour des apports insuliniques identiques, ils notent que le rapport K^+/Na^+ joue un rôle important quant à la durée de la cétose, le rapport optimum semblant être de 0,30. Il n'est pas possible de juger de l'efficacité d'une kaliothérapie précoce dans les 35 observations présentées, car jamais le potassium n'a été administré de façon aussi précoce. Le cas N° 30 tend plutôt à conseiller la prudence, qu'il faut renforcer tant que la diurèse n'a pas repris de façon satisfaisante.

Le risque d'hypokaliémie est net à partir de la 6ème heure environ, et on a vu les doses administrées dans le service pour pallier à un tel inconvénient. La constatation d'une kypokaliémie initiale, rare, doit pousser à une kaliothérapie précoce, intense, en se rappelant cependant, avec Lestradet (I), qu'on ne peut guère perfuser beaucoup plus de 0,1 mEq de K par Kg et par heure, soit [illegible] mEq ou 1/2 g de KCl par heure.

Il faut donc répartir correctement les doses à raison de 1 litre de glucosé, contenant 3 g de KCl pour 5 à 6 heures environ.

L'ADMINISTRATION DE GLUCOSE

L'administration de glucose est indispensable au cours de la réanimation de l'acido-cétose. En effet, l'administration d'insuline va entrainer une entrée cellulaire importante de glucose, qui est nécessaire comme aliment naturel de la cellule;

une glycopénie cellulaire, qui serait alors réalisée, non pas par déficit en insuline, mais par absence de glycémie normale, réintroduirait le mécanisme cétogénétique, certes un peu diminué en raison de la présence d'insuline. Le jeûne cellulaire amènerait une nouvelle poussée de cétose : c'est la pénétration de glucose dans la cellule qui permet au cycle de Krebs de tourner et d'utiliser l'acétyl-co-A à des buts énergétiques (cf. introduction)

En outre, l'entrée du glucose dans la cellule, grâce à l'insulinothérapie, tend à faire baisser la glycémie, et si les prescriptions d'insuline sont trop fortes, une hypoglycémie importante peut survenir (un cas à 0,27 g), avec des risques vasculaires cérébraux non négligeables

A la suite de travaux expérimentaux, dont ceux de Mirsky en 1936 (84), sur l'action anti-cétogénétique du glucose, en l'absence d'insuline, certains auteurs ont proné l'apport de glucose d'emblée. (1). Cependant, il existe un niveau optimum de la glycémie, de 5 g par litre, au-dessus duquel il ne se produit plus d'augmentation notable de l'utilisation; en outre, une telle administration accroît la pression osmotique, et donc la polyurie. Aussi n'y a-t-il pas intérêt à perfuser rapidement des solutés glucosés, mais seulement lorsque la glycémie commence à baisser de façon nette.

- Quelle quantité faut-il perfuser ?

On sait qu'un sujet normal peut consommer 10 à 12 grammes de glucose par heure, soit 240 à 288 g par 24 heures; on ne voit pas pourquoi les besoins en glucose du diabétique serait dans l'immédiat supérieurs à cette norma. En cas d'acidocétose diabétique, il faut se souvenir qu'une glycémie à 5 g/l correspond à un stock extra-cellulaire d'environ 50 g de glucose

(IO litres d'eau pour le secteur extra-cellulaire, en cas de déshydratation intense). Il existe en outre une perte glucosée par les urines, importante quant au taux de la glycosurie (nettement supérieure à 20 g/l), au début de la réanimation, mais pour une quantité d'urine restreinte (en moyenne I litre); mais la réduction de cette glycosurie est rapide grâce à l'insulinothérapie, et dès la I2ème heure, la glycosurie est en général inférieure à 20 g/litre, pour une diurèse inférieure à I litre, pour les I2 heures suivantes.

Il semble donc que les apports glucosés doivent au maximum avoisiner 250 g de glucose. Dans le service, dès que le malade peut manger, on lui donne à boire (jus de fruits, café au laitbien sucrés), ainsi que son repas s'il le désire : cet apport oral procure environ 50 à 60 g de glucose. Perfuser 200 g de glucose parait ainsi assez satisfaisant.

Dans quelques cas, des quantités beaucoup plus fortes ont été administrées . dans le cas N° 8, on a perfusé 675 g de glucose, en intra-veineux, sans compter ce qui a pu être donné par la bouche. Les doses d'insuline furent relativement modestes (290 unités), mais la polyurie fut très importante (5 litres en 24 heures), avec une glycosurie toujours supérieure à 20 g/litre. Cet excès de perfusions ne parait pas souhaitable, on risque de créer une hyperosmolarité iatrogène. Cependant on pourrait se demander si en augmentant les doses d insuline, on aurait pu augmenter la tolérance glucidique. Peut-être, mais n'est-ce-pas s'engager dans le cercle vicieux consistant à injecter de plus en plus d'insuline, parce qu'on ne veut pas soumettre le patient à un régime. Peut-être dans ce cas là, serait-on gêné pour remettre en route l'insulinothérapie de type retard.

Une situation très gênante au cours de la réanimation se produit lorsque la cétosurie n'est pas encore réduite, alors que la glycosurie est nulle. En reprenant le tableau N° 43 on voit que cette situation a été assez souvent rencontrée.

La disparition de la glycosurie a été étudiée à propos des doses d'insuline à administrer, et le tableau N° 50 montre bien que, chaque fois, la dose administrée fut plutôt trop forte. L'obligation d'administrer du glucose à forte dose avant de reprendre l'insulinothérapie retarde la guérison; à noter que cette absence de glycosurie se produit rarement avant la 6ème heure (sauf pour les 2 cas mineurs N° I3 et I6), et que l'administration correcte de glucose a fait défaut dans ces cas là, pour corriger l'excès d'insuline

cas N° I3)
cas N° I6) absence de perfusions de glucose
cas N° 33) avant la 6ème heure.
cas N° 35)

CAS PARTICULIERS

Quelques cas particuliers dans l'évolution n'ont pas été notés, car ils n'ont pas été rencontrés. Il faut cependant les citer.

L'évolution vers l'hyperosmolarité :

est souvent le fait d'un apport excessif de solutés hypertoniques ou même isotoniques, l'osmolarité augmentant alors que la cétose disparait. On rencontre une telle évolution, d'une part, lorsque du sérum glucosé à IO % a été administré de façon précoce et excessive, par crainte de la survenue d'une hypoglycémie lors de l'emploi de fortes doses d'insuline; d'autre part, lorsqu'on réhydrate un malade par de fortes doses de sérum

physiologique, alors qu'il y a une atteinte rénale relativement sévère. L'hyperosmolarité se manifeste par la réapparition de troubles de la conscience, et il faut corriger rapidement ce phénomène.

L'insulinorésistance

en dehors de la constatation fréquente d'un besoin accru en insuline, on a parfois décrit des échecs thérapeutiques complets au bout de 6 heures de traitement intensif. Pour Dornier et Kunzmann (49), cette insulinorésistance pourrait être le fait des anticorps anti-insuline. Des auteurs ont alors injecté des doses très importantes d'insuline (plusieurs milliers d'unités) (34). Plus simplement, dans ces cas, il faudrait commencer par doubler les doses, et associer une corticothérapie forte qui supprimerait cette insulinorésistance, au bout de plusieurs heures. Cette disparition de l'insulinorésistance pourrait parfois se dévoiler par une hypoglycémie brutale, dont il faut guetter la survenue avec soin. Enfin, les diabètes de l'hémochromatose seraient fréquemment en cause.

L'atteinte rénale

peut ne pas être simplement transitoire. Ce serait le fait d'acido-cétoses très prolongées, où l'on a tardé à corriger les troubles métaboliques, ou après un long collapsus.

L'atteinte organique rénale se manifesterait par une albuminurie massive, une hématurie microscopique, une oligo ou même une anurie. Cette oligo-anurie incite bien sûr à la prudece quant à l'administration de liquides ou d'électrolytes. Dans les cas où les troubles s'aggravent, on pourrait proposer une épuration extra-rénale.

Enfin, dans ces cas, la glycosurie et la cétosurie perdent souvent beaucoup de leur valeur, car le seuil du glucose, et/ou, le seuil des corps cétoniques peuvent etre soit élevés, soit diminués

C'est dire l'intérêt de contrôles fréquents de la glycémie et de la cétonémie, en particulier grâce aux réactifs simples du commerce.

L'atteinte cérébrale

peut persister plus longtemps, et les troubles neuro-psychiques constatés sont parfois l'expression de lésions cérébrales organiques soit accident vasculaire antérieur à la poussée d'acido-cétose (pouvant la déclencher), soit consécutive au trouble métabolique. L'apparition de tels troubles ischémiques est à redouter chez les personnes âgées, en cas de déshydratation très importante, ou d'hyperosmolarité considérable, ou encore au décours d'une hypoglycémie iatrogène même de très courte durée.

Ches les sujets plus jeunes, il faut craindre la survenue d'un oedème cérébral, avec des signes de souffrance cérébrale : mydriase, Babinski bilatéral, raideur de la nuque, se compliquant parfois d'oedème pulmonaire, ou de troubles du rythme cardiaque ou respiratoire. L'engagement bulbaire peut entraîner la mort. Le mécanisme de cet oedème est mal élucidé : on accuse une persistance d'une forte glycorrachie, alors que la glycémie serait devenue sub-normale, entraînant un appel d'eau important vers le L.C.R., ou bien des troubles cellulaires irréversibles. Cet accident se termine pratiquement toujours par la mort rapide du sujet, malgré la thérapeutique entreprise (perfusions de mannitol, ou autres).

CAS DE CETOSE AVEC ALCALOSE

UN CAS DE CETOSE AVEC ALCALOSE

L'observation N° 36 concerne Mme DEM.... Yvonne, âgée de 69 ans. Dans ses antécédents, on ne retrouve aucun antécédent notable, si ce n'est une insuffisance cardiaque discrète, pour laquelle la malade recevait de l'Edecrine, à une dose non précisable.

Elle appelle son médecin le I9 Février I970 pour des vomissements, une soif intense et une discrète somnolence. Le médecin fait alors aussitôt pratiquer des examens sanguins, dont voici les résultats :

urée sanguine : I,53 g
glycémie : 7,35 g
glycosurie : 3I g par litre
acétonurie : +++

La malade est alors admise à l'Hôpital : elle est obnubilée, répondant mal aux questions. Il n'y a pas de mydriase, ni de signes neurologiques. Sa soif est intense, et la déshydratation extra-cellulaire manifeste par le pli cutané; il existe une bradypnée et une cyanose. La TA. est à I7/8, le pouls à I00.

Avant que soient parvenus les résultats des examens sanguins, le traitement est institué sur le vu de la glycosurie et de la cétonurie massives. Il comporte pendant la première heure : 550 cc de sérum bicarbonaté, et 80 unités d'insuline, ainsi qu'un litre d'eau administrée per os. C'est à ce moment que parviennent les résultats biologiques sanguins qui surprennent :

Na : I53 mEq
K : 2,7 mEq
Cl : 85,5 mEq
urée : I,65 g
protides : I00,5 g
glycémie : 6,48 g
Réserve alcaline : 75,4 volumes.

On pense à une erreur du laboratoire et on refait une réserve alcaline qui revient cette fois à 88 volumes.

Certes, on peut penser qu'il s'agit d'un cas de coma hyperosmolaire : l'osmolarité calculée, est en effet, à 362 mOsm, mais la chlorémie est très discordante, puisque abaissée, alors que d'habitude elle est très augmentée dans les comas hyperosmolaires. En outre, si on fait la colonne des anions et des cations, on constate qu'il existe un trou anionique important de 22 mEq, comblé vraisemblablement par les corps cétoniques. Il s'agirait donc d'une poussée de cétose avec alcalose.

Comme il est minuit, il n'est pas possible de faire un pH sanguin. On décide de continuer l'insulinothérapie, à raison de 20 unités toutes les I/2 heures, et une réhydratation abondante : 4 litres de sérum glucosé à 5 % avec 4 g de CIK et 2 g de CINa par litre. Vers 9 heures du matin, on sera amené à changer le glucosé isotonique par du glucosé à IO %.

A minuit, les examens biologiques reviennent comme suit :

Na : I52 mEq
K : 2,5 mEq
Cl : 85,5 mEq
urée : I,60 g
glycémie : 4,6 g
R.A : 95 volumes, soit 42 mEq.
Le trou anionique est alors de I6 mEq,
l'osmolarité à 340 mOsm.

L'état de conscience de la malade tendant à s'aggraver, on décide d'acidifier la malade, par la perfusion d'arginine glucose. En outre, la malade boit dans la nuit 800 cc d'eau, mais elle vomit encore, sans doute en raison d'une cétonémie abondante.

A 3 heures du matin, le ionogramme est le suivant :

Na : I48 mEq
K : 2,3 mEq
Cl : 89,5 mEq
urée : I,52 g
glycémie : 6,68 g
R.A : 9I volumes, soit 4I mEq
Le trou anionique est de 9 mEq et
l'osmolarité calculée est à 36I mOsm.

A 6 heures du matin, le ionogramme s'est amélioré, mais les bicarbonates restent élevés :

Na : I50 mEq
K : 2,8 mEq
Chlore : 90,5 mEq
Urée : I,44 g
glycémie : 3,I2 g

R.A : 92,8 vol soit 42 mEq.
Le trou anionique est de 8 mEq,
l'osmolarité calculée est de 347 mOsm.

C'est vers I heure du matin que la cétosurie disparait, soit 7 heures après son admission au CHR.

A 9 heures du matin, le ionogramme est le suivant :

Na : I40 mEq
K : 4 mEq
Cl : 101 mEq
urée sanguine : I,02 g
protides : 76,5 g
glycémie 3,8I g
R.A : 88 volumes, soit 40 mEq.
Il n'y a plus de trou anionique,
l'osmolarité est à 3I3 mOsm.

Les gaz du sang peuvent être alors pratiqués, ils donnent les résultats suivants :

saturation oxyhémoglobinique du sang artériel	:	96 %
pression partielle de CO_2 en mm Hg	:	36,4 mm
pH du plasma artériel	:	7,5I
contenu en CO_2 du plasma artériel en vol%		65 volumes.

La R.A augmentée traduisait donc bien une alcalose métabolique. Par la suite, petit à petit la R.A reviendra à la normale, ainsi que l'urée qui mettra plusieurs jours à se corriger.

Le diabète est facile à équilibrer, d'abord par l'insulinothérapie, puis simplement par les biguanides.

- - - - - -

Dans cette observation, il s'agit grosso modo, du même processus pathogène qui se développe, que celui rencontré au cours de l'acido-cétose : formation de corps cétoniques acides. Mais ici, les vomissements furent importants, et entraînèrent une déperdition chlorurée importante, alors que la réserve en chlore

de l'organisme se trouvait diminuée par l'emploi de l'édécrine, dont on sait le rôle dépléteur chloruré.

L'apparition des corps cétoniques dans la colonne des anions ne se fit pas au dépens des bicarbonates, mais du chlore sanguin. L'augmentation des bicarbonates, au début de la réanimation, traduit peut-être l'hémoconcentration; surtout la quantité importante de corps acides (corps cétoniques) atteignant le taux important de 22 mEq fut surcompensée par l'alcalose entraînée par les vomissements. Le suc gastrique contient en effet 80 mEq d'ions H^+ par litre, et pratiquement la même quantité de chlore. Au niveau du sang se produit donc une décharge alcaline, analogue à la décharge post-prandiale.

L'alcalose par perte d'acides ne disparait pas dès que cesse la cause de déperdition (les vomissements en l'occurence); on a constaté qu'elle persistait le plus souvent, ayant même tendance à s'aggraver (5I); on tente d'expliquer cette aggravation

- soit par une séquestration cellulaire d'ions H^+
- soit par une libération de certains tampons alcalins osseux.

En outre, lors de cette alcalose par fuite d'acides, la quantité de bases excrétées par les reins est faible, et même souvent nulle, et parfois on observe une acidurie paroxystique. Cette acidurie est le résultat des anomalies humorales suivantes :

déplétion sodée,
hypokaliémie,
hypochlorémie,
hypercalcémie.

Ainsi, l'hypochlorémie à elle seule entretient l'acidurie, qui ne disparait que lorsque l'hypochlorémie est corrigée; le rein peut alors de nouveau assurer l'expulsion de bases en excès.

Dans cette observation, à l'excès de bicarbonates spontané, et à cette alcalose primitive avec hypochlorémie, s'est

ajouté un apport inopportun de solutés bicarbonatés (environ 80 mEq de bicarbonates). En soi l'apport d'alcalins est peu toxique, puisque l'apport de 240 mEq de bicarbonates en 24 H., chez le sujet normal, ne modifie pratiquement pas le pH sanguin le rein élimine facileme t l'excès basique. Ici, toutefois, l'élimination bicarbonatée devait être faible, en raison de l'hypochlorémie, voire nulle, et l'apport de bicarbonates en supplément a sans doute joué un rôle aggravant.

Ainsi l'accentuation de l'alcalose observée ici, peut être considérée, en partie, comme spontanée, analogue à celle rencontrée lors des pertes d'acides, et en partie comme provoquée par l'apport abusif d'alcalins.

L'alcalose a souvent un retentissement clinique net.

Il existe des troubles de la conscience, allant de la torpeur, avec ou sans confusion, au coma, entrecoupés de périodes d'agitation anxieuse et de délire. L'atteinte neuro-musculaire se manifeste par des crampes musculaires et des secousses myocloniques; ces dernières sont rattachées à une tétanie latente, car il existe souvent des signes de Chvostek, de Trousseau et de Lust. La respiration est superficielle, ralentie, expliquant l'élévation de la pCO_2 artérielle. Mais souvent, en raison des troubles associés, il existe souvent d'autres anomalies respiratoires.

Ainsi, cette observation a le mérite de rappeler l'importance de l'observation clinique : la bradypnée aurait dû attirer l'attention chez une diabétique, et comme elle éliminait une acidose importante, elle aurait dû faire attendre les examens de laboratoire avant la prescription des bicarbonates.

COMA HYPEROSMOLAIRE

L'étude du coma hyperosmolaire se fera à propos de 4 observations qui seront d'abord rapportées. Puis, sera fait appel à des données étiologiques, cliniques, biologiques et évolutives de cette affection. Une étude physiopathogénique sera ensuite entreprise, suivie par des directives thérapeutiques que suggère la physiopathogénie.

PRESENTATION DES OBSERVATIONS

OBSERVATION n° 37 :

Mr SEN... Roger, 64 ans, était traité depuis un certain temps pour un diabète gras par : 2 comprimés de Glucidoral et 2 comprimés d'Insoral qui l'équilibraient bien. Il est hospitalisé en 1968 pour une cirrhose hypertrophique ; en outre, il a fait un accident vasculaire cérébral qui a entraîné une hémiplégie droite. Le 14 décembre 1969, il fait une pneumopathie virale. Le 25 décembre, apparaît une chute de tension artérielle relative de 18 à 13 avec adynamie notable justifiant l'hospitalisation.

A l'entrée, le malade est obnubilé ; il existe des signes de deshydratation intracellulaire très marqués ; il n'y a pas de majoration du déficit pyramidal antérieurement connu ; l'auscultation cardiaque est normale et on trouve quelques sous-crépitants aux deux bases pulmonaires.

L'ionogramme est le suivant :

Na : 145 mEq
K : 6 mEq
Cl : 107,6mEq
urée : 1,60g
protides : 92 g
glycémie : 10 g
R.A : 55,6 volumes .

La numération formule sanguine montre 4.100.000 globules rouges, 2200 globules blancs, mais le malade avait fait des épisodes d'anémie et de leucopénie, inexpliquées, dans ses antécédents . Le Temps de Quick est à 73% . L'osmolarité calculée est à 364 mOsm

La réanimation par voie orale est entreprise sur la base de 6 litres par 24 h, et une insulinothérapie à raison de 10 unités toutes les heures en sous-cutané .

Le 26 décembre, la deshydratation intra-cellulaire paraît bien moindre . Le ionogramme fait à 7 heures, est le suivant :

Na : 142 mEq
K : 4,9 mEq
Cl : 107,6 mEq
urée : 1,60 g
protides : 104 g
glycémie : 9,36 g .

Le malade a uriné 1600 cc d'urines très claires . L'osmolarité calculée est à [illegible] mOsm

Il y avait donc une amélioration très nette de la biologie . Mais brusquement, vers 10 heures du matin, est survenu un collapsus irréversible, une amylasémie pratiquée à ce moment montrant un taux de 950 unités Bodansky . Ce chiffre laisse supposer qu'il s'agissait d'une pancréatite aiguë nécrosante, peut-être déclenchée par l'hyperosmolarité .

La vérification anatomique a pu être effectuée, et montra une cirrhose nodulaire, une pancréatite calcifiante, mais pas de signes de pancréatite aiguë, peut-être en raison de faible temps écoulé entre le déclenchement de la pancréatite et décès du malade

OBSERVATION n° 38

Mme DEC... Jeanne, 60 ans, est admise dans le service des Drs L'HIRONDEL et VALLA le 9 novembre 1969 . La veille de son admission, elle est tombée . Le lendemain, on appelle son médecin pour des céphalées et un état subcomateux . Le médecin la fait alors admettre d'urgence au C.H.R .Cette malade n'aurait pas été connue comme diabétique, et n'aurait pas eu d'antécédents particuliers .

Aux admissions, à 14 heures, la malade est comateuse, ne répondant pas aux questions . Sa respiration est calme . La deshydratation cellulaire est très importante, avec sécheresse absolue des muqueuses juguales . Les réflexes sont présents aux membres supérieurs, mais absents aux membres inférieurs . Il n'y a pas de signes en faveur d'une hypoglycémie, mais, par précaution, l'interne de garde injecte 40 cc de sérum glucosé à 30%, ce qui ne réveille pas la malade . Cette attitude est d'autant plus logique que la malade a un faciès éthylique et une odeur caractéristique de l'haleine . La tension artérielle est à 6 aux admissions, et on trouve lors de l'examen des urines : Sucre ++++, acétone ++ . Contre le collapsuson passe 250 cc de Subtosan, 125 cc de sérum bicarbonaté et 500 cc de sérum physiologique, ce qui remonte rapidement la tension artérielle .

A ce moment parviennent les premiers résultats des examens sanguins :

Na : 152 mEq
K : 4,1 mEq
Cl : 110,8 mEq
urée : 1,30 g
glycémie : 6,50 g
R.A : 52,8 volumes

La numération formule sanguine montre 5.300.000 globules rouges, et 52.000 globules blancs, avec un hématocrite à 48,4 . L'éthylémie est à 0,50 g . A noter que la température est à 37°

A son entrée, la malade geint quand on fait les prélèvements ; du fait sans doute, de l'apport salé important, elle s'est enfoncée dans un coma profond . La malade n'a reçu à ce moment que 30 unités d'Insuline Actrapid sous-cutanée .

A 17 heures, est mise en route une réhydratation composée de 500 cc de glucosé isotonique mélangé à 500 cc d eau bidistillée et 2 g de chlorure de potassium On y adjoint une insulinothérapie massive, à raison de 40 unités intra-veineuses toutes les demi-heures

A 18 heures, en effet, la situation s'est aggravée :

Na :	152 mEq
K :	3,4 mEq
Cl :	109,4 mEq
urée :	1,45 g
protides :	100 g
glycémie :	15,20 g

L'osmolarité calculée est alors à 403 mOsm . La diurèse est faible ; le pouls est à 100 ; la tension artérielle à 13 - 10, mais la malade vomit et se cyanose La réanimation est poursuivie de façon aussi active, et à 21 heures, les examens biologiques sont les suivants

Na :	147 mEq
K :	3,5 mEq
Cl :	106,4 mEq
urée :	1,66 g
protides :	84,5 g
glycémie :	9,15 g .

L'osmolarité calculée est à 358 mOsm . Mais la tension baisse à 8 - 5 et le pouls [illegible] la malade s'encombre de plus en plus, et la deshydratation persiste . A minuit, apparait un vomito négro, et la malade décède à 1 heure . Il n'a pas été fait de vérification anatomique

OBSERVATION n° 39

Mr IEC... Léon, 51 ans, est admis dans le service du Pr LACROIX, le 25 février 71, pour une occlusion intestinale par fécalome . Il s'agit, en effet, d'un accidenté du travail qui présente, comme séquelle de son traumatisme lombaire de 1954, une paraplégie avec troubles urinaires et constipation chronique . Le malade n'était pas un diabétique connu . A l'admission, une glycémie à 1,78 g sera trouvée sans aucune autre modification notable du ionogramme . La numération formule sanguine est normale, et le malade est traité avec succès de son fécalome . Il reste ensuite dans le service pendant quelques jours, et ce sont les problèmes intestinaux qui justifient cette prolongation d'hospitalisation . Cependant, son état est jugé satisfaisant, l'hydratation est bonne .

Brusquement, le 2 mars, vers 13 heures, il est pris d'un grand frisson, la Tension chute à 5 -3, une cyanose apparait, et le diagnostic de choc par septicémie à germe Gram-négatif est posé . La numération confirme bien cette hypothèse, découvrant une polynucléose à 10.900, avec une réaction myélémique importante . Enfin, l'hémoculture pratiquée sera positive à un proteus mirabilis .

Pour corriger ce brusque collapsus, le malade recevra, outre deux flacons de sang, 300 mg d'hydrocortisone en intra-veineuses, puis encore 600 mg dans la première journée . Le traitement anti-infectieux est entrepris par Totapen et Gentalline . Le 3 mars, l'état s'améliore progressivement, le pouls se régularise, la tension remonte, mais le malade reçoit encore 600 mg d'hydrocortisone et des perfusions de sérum glucosé, totalisant 250 g de glucose (aucune alimentation orale) . Le ionogramme est normal

Le 4 mars, l'état s'améliore encore, de même que le 5, quand survient brutalement une première crise d'épilepsie généralisée ; le malade tombe alors dans un coma plus ou moins profond, suivant le moment . Le ionogramme pratiqué alors est normal . Comme ce malade a fait une fracture du crâne, on rattache cette crise épileptique à l'accident de travail . Dans la journée, il n'y a pas d'autres

Le lendemain après-midi, se produisent deux crises successives, et l'interne de garde appelé demande une glycémie, et fait une ponction lombaire . Il a la surprise de découvrir une glycémie à 8,80 g, entraînant une glycorrachie à 6,08 g, et une albuminorrachie à 3,50 g .Le ionogramme est alors le suivant :

Na : 152 mEq
K : 4,7 mEq
Cl : [illegible] mEq
urée : 0,66 g
glycémie : 8,55 g
protides : 61,2 g
R.A : 44,5 volumes

La glycosurie est à +++ ; par contre, la cétosurie est à peine à + . L'osmolarité calculée est à 358 mOsm .

La thérapeutique est rapidement changée : on supprime tout apport de sodium, et on prévoit de perfuser le malade avec 4 litres de sérum glucosé à 5%, dans lesquels on ajoutera du potassium suivant le ionogramme . En outre, on établit une insulinothérapie suivant le schéma employé dans le service : si glycosurie = + , rien du tout ; si Glycosurie = ++ : 5 unités ; si glycosurie = +++ : 10 unités. Ces doses sont administrées dans le cas présent en intra-veineuse . Après 4 heures de traitement, l'ionogramme s'est modifié comme suit :

Na : 153 mEq
K : 3,9 mEq
Cl : [illegible]6 mEq
urée : 0,67 g
glycémie : 7,92 g .

L'osmolarité calculée est à [illegible] mOsm .

Après 12 heures de traitement, l'hyperosmolarité est déjà bien corrigée, ainsi qu'en témoigne le ionogramme :

Na : 150 mEq
K : 4 mEq
Cl : 115 mEq
urée : 0,52 g
glycémie : 4,08 g
protides : 57,4 g ;

l'osmolarité calculée est à 33[illegible] mOsm .

Après 16 heures de traitement, l'accident hyperosmolaire paraît guéri :

Na : 146 mEq
K : 3,7 mEq
Cl : 114 mEq
glycémie : 3,88 g
R.A : 44,5 volumes .

L'osmolarité calculée est à 32[illegible] mOsm .

Il faut noter qu'outre la réhydratation par voie veineuse, le malade a bu près d'un litre d'eau dans la nuit . Le bilan de l'eau est franchement positif : + 1900 cc Au cours de la journée du 7 mars, le malade reçoit encore une grande quantité de liquides : 5 litres de sérum glucosé, ce qui positive le bilan aqueux du lendemain de + 3200 cc . Le 8 mars, l'état est tout à fait satisfaisant, et l'ionogramme ne montre plus de signes d'hyperosmolarité :

Na : 139 mEq
K : 4,2 mEq
Cl : 111 mEq
urée : 0,29 g
glycémie : 2,02 g
protides : 50 g
R.A : 37 volumes .

L'osmolarité calculée est à 305 mOsm .

Dans les jours suivants, l'état du malade s'améliore malgré les ennuis constants qu'occasionne sa constipation . Malheureusement, le malade fera brusquement un nouveau collapsus d'origine probablement cardiogénique, se compliquant d'oedème pulmonaire, et le malade décède le 14 mars .

OBSERVATION n°40

Mme GIL... Charlotte est admise le 5 octobre 1969 dans le service du Pr PORIN dans un état semi-comateux, avec une deshydratation très intense et une température à 40°. L'interrogatoire de la famille ne révèle aucun antécédent particulier . Depuis un mois, la malade serait asthénique et anorexique . Ces malaises auraient été mis sur le compte d'une " intoxication par la peinture", car la malade aurait repeint sa cuisine à cette époque . De plus, elle ne serait plus sobre depuis quelques temps, et elle aurait mangé un kilo de miel la veille de son entrée ; depuis, elle a vomi et

souffre de douleurs abdominales intenses . A l'entrée, la malade est dans un état semi-comateux, très deshydratée, avec une température à 40° . L'examen neurologique est normal, et la Ponction Lombaire est normale : Chlore 9 g par litre, glucose : 2, 85 g, albumine : 0,35 g, et une cytologie faite de 1 élément par mm^3 . Le ionogramme est le suivant :

Na : 159 mEq
K : 3,5 mEq
Cl : 108 mEq
urée : 0,87 g
glycémie : 8,50 g
R.A : 58 volumes .

La Tension Artérielle est sensiblement normale : 14 / 9 . Le pouls est à 100 On pose une sonde à demeure . Au cours de la fin de la nuit, la malade va recevoir 2.000 cc de sérum physiologique avec 4 g de chlorure de potassium, en outre elle reçoit 20 unités d'insuline ordinaire intra-veineuses, puis 20 unités en intra-musculaire . A 7 heures du matin, le nouvel ionogramme est le suivant :

Na : 172 mEq
K : 3,7 mEq
Cl : 125 mEq
urée : 0,90 g
glycémie : 7,10 g
R A : 68,7 volumes .

L'osmolarité calculée est à 398 mOsm .

La malade vomit de façon importante plusieurs fois, et on pose une sonde gastrique. On entreprend en outre, un traitement plus intensif : 10 unités d'insuline en sous cutanée, toutes les heures, puis toutes les demi-heures, avec une perfusion de 3 litres de sérum glucosé à 5% avec du chlorure de potassium : 2 g . Les résultas obtenus à 16 h, montrent déjà une petite amélioration :

Na : 165 mEq
K : 4,9 mEq
Cl : 112 mEq
urée : 1,15 g
R.A : 63 volumes
glycémie : 7 g .

L'osmolarité calculée est à 385 mOsm .

En outre, on a pratiqué une amylasémie en raison des douleurs abdominales persistantes, le ventre étant douloureux dans son ensemble à la palpation . On la trouve à 1180 unités . Dans les onze heures suivantes, sont injectées 150 unités d'insuline en sous-cutanée ; de plus on administre 3.000.000 d'unités d'Iniprol, dans le but de lutter contre la nécrose pancréatique . Le 6 octobre, à 0 h, le ionogramme est le suivant :

Na : 155 mEq
K : 4,5 mEq
Cl : 100 mEq
urée : 1,50 g
glycémie : 7,25 g .

L'osmolarité calculée est à 367 mOsm

A ce moment, cependant, la situation se complique : la tension chute avec une maxima à 8, le pouls grimpe à 146 pulsations par minute, et on ne recueille plus d'urine malgré le sondage . On a recours à une perfusion de Néosynéphrine (1 ampoule dans 500 cc de glucosé à 5%), et on continue la même thérapeutique insulinique (10 unités toutes les demi-heures) .

A 9h45 , après injection de 160 unités d'insuline et aspiration de 800 cc de liquide gastrique, le ionogramme est le suivant :

Na : 159 mEq
K : 3,8 mEq
Urée : 1 g
glycémie : 1,51 g
R.A : 56,9 volumes .

L'osmolarité calculée est à 340 mOsm .
La réanimation est poursuivie, faite de solutés hypotoniques composés comme suit : 600 cc de sérum glucosé à 5% mélangés à 400 cc d'eau bidistillée . Elle comprend en outre de l'insuline à la demande, de l'iniprol et de l'atropine . L'état de conscience s'améliore de façon très nette, la malade pouvant obéir aux ordres donnés, mais elle déglutit mal . L'hydratation générale est bien meilleure, appréciée par le pincement de la peau et l'état de la langue

Cependant, progressivement, s'installe une oligo-anurie, obligeant à réduire l'hydratation . L'hyperosmolarité est presque corrigée puisque le 10 octobre, ionogramme est le suivant :

Na : 147 mEq
K : 5,7 mEq
Cl : 107 mEq
urée : 1,23 g
glycémie : 3,42 g

L'osmolarité calculée est à 331 mOsm .
Le 13 octobre, le ionogramme est le suivant :

Na : 126 mEq
K : 3,9 mEq
Cl : 97,1 mEq
urée : 1,80 g
glycémie : 2,72 g .

L'osmolarité calculée est à 281 mOsm .

Mais, la pancréatite évolue pour son compte, se compliquant d'une phlegmatia alba dolens du membre inférieur droit, puis de vomito negro . La malade retombe dans un coma de plus en plus profond, alors que les désordres électrolytiques semblent corrigés (encéphalopathie pancréatique ?) . Elle décède le 16 octobre, soit 11 jours après son admission à l'hopital .

La vérification anatomique pourra être faite : elle révélera une nécrose pancréatique très étendue, sans aucune autre cause de décès retrouvée .

. . . .

ETUDE ANALYTIQUE

Après le rapport de ces 4 cas de coma hyperosmolaire, il convient de rappeler les grands signes cliniques de cette affection particulière .

ETIOLOGIE

L'âge moyen de déclenchement de ce type de coma est de 57 ans, mais, on a décrit des cas rares chez l'enfant, et Leménager à CAEN a publié en 1965 un cas chez un homme de 43 ans (35) .

Dans les deux tiers des cas, le diabète n'est pas connu . Mme Donna Mc CURDY (42) note cependant qu'assez souvent l'interrogatoire du malade ou de l'entourage retrouve la notion de polydipsie-polyurie dans les quelques jours précédents . Mais, comme il ne se développe pas de cétose, cette période pré-comateuse passe facilement inaperçue, non marquée par les signes bruyants de la cétose, que sont les vomissements ou les nausées .

Dans les cas où le diabète pré-éxistait, il est le plus souvent aisément contrôlé par les antidiabétiques oraux ou des doses minimes d'insuline, voire par le seul régime . Enfin, il n y a guère eu dans les antécédents de ces malades d'épisodes d'acido-cétoses .

Dans les observations présentées, deux concernaient des femmes sans aucun antécédent diabétique connu ; une fois, le malade était soigné par des antidiabétiqués oraux ; enfin, une fois, le cas n° 39, aucun antécédent diabétique n'est connu, mais la glycémie aux admissions parait élevée : 1,78 g ; par la suite, le malade étant continuellement sous perfusion de sérum glucosé, les glycémies effectuées perdent toute valeur . De méme, dans le cas du coma mixte n° 32, hyperosmolaire et acidocétosique, la malade n'avait aucun antécédent diabétique connu .

FACTEURS DECLENCHANTS IMMEDIATS

Il s'agit toujours de causes de déperdition hydrique importante :

- les syndromes infectieux avec hyperthermie :

Une élévation de 1° de la température s accompagne comme le notent Arnaud et [illegible] (52) d'une déperdition sudorale accrue de 250 à 300 ml par 24 h . De même, une polypnée peut accroître le déficit hydrique de 400 ml à 1 l .

- les pertes digestives importantes

- pancréatites

- prise de médicaments connus pour déséquilibrer le diabète : corticoïdes, diurétiques thiazidiques, hydantoïnes

- hypersudation d'origine thermique, notamment par station prolongée au soleil (analogue au "coup de chaleur" du nourrisson) .

- apport hydrique insuffisant pour compenser les pertes (notamment chez le vieillard alité)

- diurèse osmotique par prise de sali-diurétiques, par des boissons hypersucrées, par insuffisance rénale, par perfusions de sérum hypertonique .

On a souvent insisté sur le fait que l'installation de l'hyperosmolarité serait favorisée par l'absence de réaction salvatrice de soif, ou par l'impossibilité de la satisfaire . On expliquerait ainsi les comas hyperosmolaires par une défaillance des centres osmo-régulateurs . R.Moulias et coll.(28) ont décrit notamment une adipsie transitoire très caractéristique : dans le cas qu'ils rapportent, si le malade présentait une soif vive avant l'installation du coma, une fois la conscience réapparue grâce à une thérapeutique adéquate, l'adipsie est très nette : s'ils ne forcent pas leur malade à boire à heures fixes, la natrémie remonte à 160 mEq, sans que celui-là souffre de la moindre soif . La survenue d'une telle adipsie est rare, ne se voyant guère qu'au cours des lésions hypothalamiques tumorales,infectieuses ou traumatiques, et on la trouve rarement isolée et régressive . Les auteurs (28) concluent à des lésions en rapport avec une hypernatrémie ou une hyperosmolarité, autres que celles anatomiquement rencontrées (hématomes sous-duraux) .

De plus, parfois, les boissons administrées sont des boissons sucrées, ce qui a encore tendance à accroître l'hyperglycémie comme le notent Ph Arnaud et Plauchu(52) Dès le début du déséquilibre, les sujets absorbent souvent des quantités démesurées de sirop, sucreries, gâteaux . Ainsi, dans le cas n° 40, Mme GIL.. absorba 1 kg de miel . Autre cause d'apport glucosé iatrogène très important : l'alimenta-

tion parentérale par des solutés glucosés chez les opérés, les brûlés, les sujets comateux ou au cours d'hémodialyse à solutés hypertoniques . Dans le cas n° 39, Mr LEC.. était en réanimation sous perfusions de glucosé . Enfin, parmi les autres causes favorisant une hyperglycémie, on trouve la néoglucogénèse accrue à partir des amino-acides, et la néo-glycogénèse induite par les gluco-corticoïdes Ainsi, dans le cas rapporté par Leménager (35), le malade fut d'abord considéré comme un insuffisant surrénal aigu et traité par 3500 ml de sérum salé isotonique, 500 ml de sérum bicarbonaté, 250 mg d'Hydrocortisone et une ampoule de Syncortyl (D.O.C.A) . Le catabolisme exagéré est responsable de la véritable fonte musculaire qui frappe dans la plupart des observations . L'administration de fortes doses de gluco-corticoïdes est du reste retrouvée dans le cas n° 39

SEMEIOLOGIE CLINIQUE

LES TROUBLES DE LA CONSCIENCE

Le malade est le plus souvent dans un coma vigil . Le coma n'est pas très profond, et il s'agit, en général, de troubles de la conscience d'apparition progressive : d'abord simple apathie (avec diminution de la soif salvatrice ?), puis somnolence désintérêt , puis torpeur entrecoupée de phases d'agitation et parfois des hurlements .

Ces troubles conduisent au coma vigil, avec réaction aux stimulations douloureuses conservation du réflexe de la déglutition . Enfin, un coma profond peut s'observer avec des troubles végétatifs importants . Dans le cas n° 37, l'obnubilation fut importante, avec adynamie extrême qui justifia l'hospitalisation : le malade fut cependant relativement conscient jusqu'au collapsus terminal . Dans le cas n° 38, on trouve un coma plus important puique la malade ne répond pas aux questions,mais elle geint quand on lui fait les prélèvements sanguins . Elle s'enfonce ensuite progressivement dans un coma profond, sans signes neurologiques . Dans le cas n° 39, c'est à la suite d'une crise épileptique généralisée que le malade entre dans le coma, et on pense plutôt alors à un coma post-épileptique prolongé . Enfin dans le cas n° 40, la malade rentre dans un état semi-comateux, et répond aux questions par des grognements ; les troubles de la déglutition gêneront tout au long de la réanimation

LES SIGNES NEUROLOGIQUES ASSOCIES

Ils sont variables et non systématisés .
Azerad et Lubetzki signalent un certain degré d'hypertonie musculaire, des crise convulsives généralisées, ou localisées, des myoclonies, des nystagmus .Dérot (30) décrit à propos d'un cas une hypertonie de type extra-pyramidal, une hyperesthésie et un fin tremblement des extrémités . Dans un autre cas, il décrit une hypertonie musculaire avec trépidation épileptoïde du pied . On décrit aussi parfois, une hypertonie musculaire diffuse avec légère raideur de la nuque, un signe de Babinski uni- ou bilatéral, l'absence transitoire d'un ou de plusieurs réflexes, pouvant faire croire à une atteinte méningée et imposer une ponction lombaire .

R.Moulias et coll (28) , à l inverse, décrivent une neuropathie diabétique aiguë régressive : celle-ci apparait en moins de 24 heures, coïncidant avec le maximum des troubles biologiques : il s'agissait d'une forme paralytique bilatérale, symétrique, avec disparition des réflexes et amyotrophie considérable (rare au cours des neuropathies diabétiques usuelles) . Les tracés électromyographiques ont montré un aspect de type polynévrite périphérique . Enfin, la récupération intégrale de cette quadriplégie à l'équilibration de l'osmolarité et du diabète est plutôt en faveur d'une origine métabolique de ce trouble .

Lorsque l'électro-encéphalogramme est pratiqué, il montre des signes de souffrance cérébrale diffuse sans signe de focalisation

Enfin, ce coma se caractérise par une respiration tout à fait différente du rythme de Kussmaul, et il n'y a pas d'odeur caractéristique de l'haleine . En outre, Donna Mc Curdy (42) note que ces constatations neurologiques, l'âge de la malade et l'absence fréquente de tout antécédent diabétique font souvent porter le diagnostic d'accident vasculaire cérébral, et retarder de ce fait le traitement approprié Elle répète , à juste titre, que ce retard thérapeutique pourrait être évité par la recherche systématique de sucre dans les urines de tout malade comateux .

Ces troubles neurologiques se retrouvent dans certains des cas présentés . Dans le cas n° 37, on ne note pas de majoration du déficit pyramidal connu antérieurement

Dans le cas n° 38, on note l'absence de réflexes aux membres inférieurs, mais on ne trouve pas de Babinski . Il n'y a pas d'odeur caractéristique de l'haleine, sinon une odeur éthylique ; il n'y a pas de signes méningés . Le cas n° 39 fait son entrée dans l'hyperosmolarité par une crise convulsive ; il existe une certaine raideur qui impose une ponction lombaire . Dans le cas n° 40, l'examen neurologique est normal, si ce n'est une discrète raideur de la nuque, justifiant aussi la rachicentèse . A remarquer que les deux glycorrachies sont élevées (0,08 et 2,85 g) ; l'albuminorrachie est trouvée une fois normale (0,35 g) une fois élevée (3,40 g) . Enfin, le chlore est trouvée une fois à 9,9 g, ce qui traduit bien l'hyperosmolarité du liquide céphalo-rachidien .

LES TROUBLES VEGETATIFS

La fièvre est le plus souvent élevée . C'est un bon témoin de la deshydratation cellulaire . Leménager(35) la trouve dans son cas, à 40° lors de l'admission dans le service, atteignant 42° peu avant le décès . Si la température est élevée, elle augmente encore la deshydratation

Dans les cas publiés ici, la température n'est pas toujours élevée :

38° dans le cas n° 37
- 37°1 dans le cas n° 38
- 38°5 dans le cas n° 39
40° dans le cas n° 40 .

La respiration est accélérée, mais ne présente aucun des caractères particuliers de la respiration de Kussmaul ou d'une respiration de Cheynes Stokes .

Le pouls est accéléré, et cela sans fièvre . Ainsi dans le cas n° 38, où le pouls est à 100 en général, à 120 parfois, et trouvé par moments irréguliers . Dans le cas n° 40, il est à 100 alors que la température est à 40°, traduisant une tendance à la dissociation vers le bas

La pression artérielle est irrégulière . Un collapsus est souvent noté, et certains auteurs utilisent de l'angiotensine ou de la noradrénaline pour lutter contre la chute de la Tension Artérielle

Le cas de Leménager (35) montre encore mieux cette labilité tensionnelle : trouvée effondrée (6 / 2) douze heures avant l'admission du malade, et imprenable au moment de l'arrivée dans le service, elle remonte toute seule, sans thérapeutique vasopressive, à 12 / 8, une heure après . Par la suite, un collapsus transitoire réversible surviendra encore

Les cas présentés montrent aussi une tendance nette au collapsus, mais l'intrication avec d'autres facteurs hypotenseurs rend leur interprétation délicate . Pour le cas n° 37, il y a certes chute tensionnelle de 15 à 13, puis un collapsus terminal, mais une pancréatite explique bien à elle seule un tel collapsus . Dans le cas n° 38, la tension artérielle paraît labile, passant de 12 à 6 aux admissions, puis à 13 / 10 dans l'après-midi, puis à 8/5 dans la soirée, remontant à 10 / 6, pour devenir imprenable lors du collapsus terminal . Dans le cas n° 39, la tension artérielle fut peu modifiée au cours de l'épisode d'hyperosmolarité . Dans le cas n° 40, la tension est normale au début, puis chute à 8 / 6, vers la quinzième heure sans raison précise, et redevient normale ensuite

Dérot (30) signale en outre, la fréquence de souffles systoliques anorganiques, variables, ayant fait croire parfois à une lésion valvulaire, et ceci sans hypokaliémie ; ces troubles n'ont pas été retrouvés dans les cas présentés .

LA DESHYDRATATION

Les signes de deshydratation sont toujours nets ; ils traduisent tant la deshydratation extracellulaire que la deshydratation intracellulaire .

- la persistance du pli cutané,
- l'hypotonie des globes oculaires,
- la disparition de la moiteur des aisselles,
- la chute tensionnelle,

traduisent la deshydratation extra-cellulaire

- La fièvre,
- l'amaigrissement massif,
- la sécheresse des muqueuses,
- la soif,

sont , par contre, significatifs de la deshydratation cellulaire .

Ces signes de déshydratation sont rencontrés au cours des cas présentés. Les bilans de la réhydratation montrent des pertes hydriques importantes de 10 - 15 litres.

Il faut noter, ce qui est constant au cours des comas hyperosmolaires que la diurèse est conservée, voire abondante, et ne se réduit que lors d'un effondrement tensionnel; il s'agit d'une diurèse de nature osmotique.

CONSTATATIONS BIOLOGIQUES

A - Absence de cétose

L'absence de cétonurie fait partie de la définition même de ce syndrome, et tout au plus, trouve-t-on parfois des traces discrètes de corps cétoniques. C'est elle qui différencie l'osmolarité pure du diabète de l'acido-cétose diabétique. Le cas N° 32 constitue une sorte de lien entre les deux formes de perturbations par déficit en Insuline. On reverra la raison de cette absence de cétose plus loin, lors de l'étude physiopathogénique.

L'absence de cétose a pour conséquence une absence d'acidose et donc une réserve alcaline le plus souvent normale. Dans les 4 cas présentés, la réserve alcaline est à :

cas N° 37 : 55,6 volumes,
cas N° 38 : 52,8 volumes,
cas N° 39 : 44,5 volumes,
cas N° 40 : 68 volumes.

B - L'hyperglycémie

est toujours importante, toujours supérieure à 8 g,

pouvant atteindre des chiffres de 2I ou 22 g/litre.

Les cas présentés ont toujours une forte glycémie

cas N° 37 . I0 g
cas N° 38 6,5 g puis I5,20 g
cas N° 39 : 8,55 g
cas N° 40 : 8,50 g.

L'observation N° 32 comportait une glycémie à I6,9 g

Il est curieux de constater que plusieurs cas d'acido-cétose ont des glycémies plus fortes que celles présentées ici; statistiquement cependant, les glycémies des formes hyperosmolaires sont nettement plus élevées, même dans cette série. Ph. ARNAUD et Coll. (52) montrent que dans les formes hyperosmolaires, la glycémie est moyenne à 9,4 g/litre, dans les formes acido-cétosiques a 7,67 g

La glycosurie qui dépend de cette osmolarité est toujours importante . à ++++, c est-à-dire supérieure à 20 g/litre. Elle entraîne une forte polyurie osmotique.

C - L'Ionogramme sanguin

Est constamment perturbé.

La natrémie . est le plus souvent élevée, pouvant atteindre des taux extrêmes de I85 mEq.
Les cas présentés ne font pas exception à la règle :

cas N° 37 : I45 mEq,
cas N° 38 : I52 mEq,
cas N° 39 : I52 mEq,
cas N° 40 : I59 puis I72 mEq.

Cette hypernatrémie est co-responsable d'une forte osmolarité. L'hypernatrémie constitue une différence fondamentale avec les acido-cétoses diabétiques typiques : il n'y a pas de pertes obligatoires de sodium par les corps cétosiques et, en général, pas de vomissements ni de diarrhée.

La Kaliémie : serait indifféremment basse, élevée, ou normale; ceci sans systématisation

Dans le cas N° 37, elle est à 6 mEq au départ,
tombant à 4,9 mEq ensuite.

Dans le cas N° 38, elle est à 4,10 mEq, puis tombe à 3,40 mEq malgré les perfusions contenant 2 g de chlorure de potassium par litre

Dans le cas N° 39, elle est à 4,7 mEq, puis à 3,9 mEq et nécessite pour se maintenir, l'administration de 5 g de chlorure de potassium en 12 H

Pour le cas N° 40, elle est aussi basse, à 3,5 mEq et ne monte qu'à 3,7 mEq, 7 heures plus tard malgré l'administration de 4 g de chlorure de potassium.

Il y a donc en effet un éparpillement des valeurs de la kaliémie mais, la tendance hypokaliémique est nette

Il existe certes des facteurs tendant à l'hyperkaliémie, notamment la déshydratation cellulaire, mais cette fuite est moins importante que dans l'acidose.

Par contre

- les pertes urinaires,
- l'insulinothérapie
- l'alcalose iatrogène parfois ajoutée

sont autant de facteurs tendant à créer une hypokaliémie, et il faut donc la prévenir par l administration de potassium. La différence avec les formes acido-cétosiques est nette puisque les kaliémies y sont presque toutes élevées et supérieures à 5 mEq.

La Chlorémie : suit assez bien le devenir du sodium. Il n'y a pas de fuites digestives importantes comme dans d'acido-cétose, ni d'acidose qui fait jouer un rôle indépendant au chlore.
On le trouve à

107,6 mEq dans le cas N° 37
110,4 mEq dans le cas N° 38
117 mEq dans le cas N° 39
108 mEq dans le cas N° 40.

Cependant, l'hyperchlorémie n'est pas proportionnelle à l'hypernatrémie. C'est que l'hémoconcentration augmente aussi les ions protéinates

D - Les protéines

Ils sont élevés, traduisant bien l'hémoconcentration ou l'hypovolémie du secteur plasmatique. On les trouve à :

92 puis 104 g dans le cas N° 37,
100 g dans le cas N° 38.

mais seulement à 61,2 g dans le cas N° 39 (malade très dénutri, paraplégique).
non dosés dans le cas N° 40.

E - L'azotémie

ESt élevée, traduisant à la fois l'hypercatabolisme et l'insuffisance rénale fonctionnelle. Celle-ci est démontrée par une forte créatinémie à l'admission, qui peut excéder 30 mg/litre, comme le montre Mlle Donna Mc CURDY (42), dans le cas N° 37, l'urée est à 1,60 g au départ, puis à 1,82 g

dans le cas N° 38, l'urée est à 1,30 g puis à 1,45 et 1,66 g

dans le cas N° 39, l'urée est à 0,66 et reste à ce niveau

dans le cas N° 40, l'urée est à 0,80 g au départ, montant progressivement à 0,90 g, puis I,15 g et à I,50 g; elle a tendance à redescendre lors de la chute de l'hyperosmolarité vers I g mais, remonte par la suite lors de l'installation de l'oligurie de la période terminale (I,23 g puis I,80 g).

L'insuffisance rénale des comas hyperosmolaires parait donc beaucoup plus sévère que celle de l'acido-cétose; certes, elle est au début fonctionnelle, mais il semble que les lésions parenchymateuses se développent très rapidement, puisque Mme Donna Mc CURDY (42) a noté de nombreux cas nécessitant une dialyse; il est possible que cette insuffisance rénale soit responsable en partie de la discrète acidose métabolique souvent rencontrée.

F - L'Osmolarité

L'osmolarité normale efficace du plasma est à 300 - 3I0 mOsm/litre.

On peut certes l'évaluer directement

- par un osmomètre,
- par la mesure de la résistivité plasmatique, mais celle-ci ne fait pas rentrer en ligne la glycémie,
- par le delta-cryosmique brut, en corrigeant un taux d'urée, qui filtre partout, et ne constitue pas une pression osmotique efficace.

En fait, le plus souvent, on la calcule à partir du ionogramme et du chiffre de glucose et, pour ces calculs, on s'est servi de la formule suivante

Osmolarité = (cations X 2) + (glycémie X 5,5) .....mOsm

Sous la rubrique cations, se rangent

- le sodium)
- le potassion) mesurés constamment dans l'ionogramme.

- le calcium) mesurés rarement, mais dont les variations
- et le magnésium) sont minimes et qui sont considérés ici comme constants à 5 + 2 mEq = 3,5 mOsm.

Cette méthode approximative donne paradoxalement des chiffres peu inférieurs aux chiffres obtenus par le delta-cryoxopique corrigés.

Les 4 cas présentés ont une osmolarité forte, lors du début de l'épisode comateux

cas N° 37 : 364 mOsm,
cas N° 38 : 355 mOsm, montant ensuite à 401 mOsm,
cas N° 39 : 368 mOsm,
cas N° 40 : 379 mOsm, montant ensuite à 398 mOsm.

Ces chiffres montrent donc une osmolarité nettement supérieure à l'hyperosmolarité fréquente rencontrée au cours de l'acido-cétose, traduisant une perte aqueuse plus importante que la perte électrolytique.

EVOLUTION

L'évolution est très souvent mortelle, dans 40 % des cas environ.

Lorsque l'évolution est favorable, la déshydratation se corrige de façon progressive, l'amélioration de la conscience suivant sensiblement la régression des troubles hydro-électrolytiques.

Quelques troubles psychiques discrets peuvent persister quelques jours et le retour de la sensation de soif est un témoin de la bonne évolution clinique.

Biologiquement, l'osmolarité se réduit; la glycémie revient rapidement à des taux courants, la natrémie continue dans certains

cas à s'élever et de ce fait, serait à rapporter à la baisse rapide de la glycémie, entraînant une chute rapide de l'osmolarité plasmatique et une rentrée d'eau dans les cellules, donc une hypovolémie plasmatique; la kaliémie tend à s'abaisser, notamment en raison de la rentrée d'eau intracellulaire; l'azotémie ne revient que plus lentement à la normale.

Mais l'évolution est fréquemment mortelle

La mort survient souvent par un collapsus cardio-vasculaire surtout en début de réanimation, la réhydratation cellulaire brusque entraînant une hypovolémie supplémentaire et un collapsus irréversible.

Si le coma est vu tardivement, ou s'il est initialement aggravé par la mise en route d'un traitement classique d'acido-cétose, il arrive que la réanimation semble inefficace, comme si les cellules avaient trop souffert pour rééquilibrer leur milieu intérieur.

De multiples complications viennent aggraver l'évolution, dues le plus souvent à l'hémoconcentration considérable

- thrombo-embolies,
- coagulation intra-vasculaire,
- hématomes sous-duraux provoqués par la rétraction de la masse cérébrale déshydratée,
- hémorragies cérébrales multiples par le tiraillement des petits vaisseaux cérébraux,
- complications rénales, et notamment insuffisance rénale irréversible,
- cytolyse hépatique,
- pancréatite surtout, peut-être par coagulation intra-vasculaire.

Des 4 malades présentés, 3 sont morts indiscutablement du coma hyperosmolaire

- dans le cas N° 37, l'hyperosmolarité n'est pas corrigée le matin du décès; elle est encore trouvée à 352 mOsm.
- dans le cas N° 38, l'hyperosmolarité est encore nette au moment de la mort : 358 mOsm, dans ce cas, il faut noter que la malade était en collapsus à l'arrivée et qu'il a été corrigé par l'administration de

  250 cc de Subtosan,
  150 cc de bicarbonaté hypertonique,
  500 cc de sérum physiologique

trois solutés qui augmentent plutôt l'hyperosmolarité trouvée à 355 mOsm à l'entrée. On a un peu l'impression d'une non-efficacité de la réhydratation puisqu'aucune amélioration n'est notée. A noter l'existence d'un vomito-négro témoignant peut-etre d'hémorragie par coagulation intra-vasculaire.

- dans le cas N° 40, l'hyperosmolarité est corrigée, mais l'amylasémie est à 1180 unités et la pancréatite continue à évoluer pour son compte, se compliquant d une phlébite puis de vomito-négro. La malade retombe dans un coma profond, avec collapsus.

- Le cas N° 39, montre par contre la guérison apparente du phénomène hyperosmolaire, avec correction biologique parfaite, retour à une conscience normale. C'est une cause indépendante qui le tuera six jours après que l'osmolarité soit revenue tout à fait normale.

PHYSIOPATHOGENIE DE CE COMA HYPEROSMOLAIRE

Le trouble fondamental initial le plus fréquent est la déshydratation, pour une cause déclenchante quelconque (cf. ARNAUD et Coll.) (52)

Cette déshydratation n'est pas corrigée pour des raisons multiples :

- troubles psychiques,
  incapacité de boire (malade alité, intervention),
- insensibilité à l'hyperosmolarité naissante (trouble de la soif),
- vomissements alimentaires (intoxication).

La déshydratation entraine une hyperglycémie par glucoconcentration; cette hyperglycémie est au début faible et devrait exciter la secrétion d'Insuline pancréatique pour la corriger. Mais, le pancréas ne réagit pas bien car il s'agit de sujets diabétiques (presque toujours de type I, donc avec hyperinsulinisme) et, l'insulinémie de ces sujets ne s'élève pas proportionnellement à la glycémie qui tend donc à s'élever. Un cercle vicieux se ferme alors : l'hyperglycémie entraîne une glycosurie, donc une déshydratation hydrique, qui augmente l'hyperglycémie.

Notons que la deshydratation n'est pas toujours le primum movens; dans l'observation N° 39, c'est l'apport glucidique, combiné avec de fortes doses de corticoïdes, stimulant encore, s'il en était besoin, la néoglycogénèse, qui créent le déséquilibre avec hyperglycémie entraînant une glycosurie, d'où une déshydratation.

La glycosurie entraine une diurèse osmotique, caractérisée par la faible perte en sodium, comme le montrent BLUM et TUDOR (31), ou encore REVILLE et KUNTZMANN (29); le rein ne peut entraîner une certaine quantité de sodium, parce que l'osmolarité de l'urine primitive est déjà trop forte pour prendre des osmoles supplémentaires lors de la traversée de la médullaire rénale; enfin, cette polyurie ne subit pas l'action de l'A.D.H.

En outre, dans le coma hyperosmolaire, il n'y a pas de corps cétoniques à éliminer et donc aucun atome de sodium ne doit suivre de façon obligatoire ces corps dans les urines. Ceci explique les faibles quantités de sodium trouvées dans les urines, d'après REVILLE (29) 6 mEq/litre dans deux cas, 3 mEq dans un autre cas, 4 mEq dans un autre cas, 8 mEq dans un dernier cas. L'élimination potassique urinaire est toujours nettement supérieure à l'élimination sodée, suggérant un hyperaldostéronisme qui n'a cependant pas été mis en évidence par cet auteur. Ainsi, la polyurie osmotique entraîne une rétention de sodium, qui va accroître encore l'hyperosmolarité.

La grosse différence avec le coma acido-cétosique vient de l'absence de cétose. Quelle en est la raison ?

Tout d'abord : alors que le coma acido-cétosique survient chez des diabétiques insulinoprives, ici, il persiste une certaine secrétion d'Insuline permettant une certaine pénétration cellulaire du glucose faible mais présente.

cette pénétration du glucose intracellulaire a pour effet de bloquer la libération d'acides gras du tissu adipeux; les dosages des acides gras non estérifiés sont certes un peu élevés, mais inférieurs de moitié à ceux rencontrés dans l'acido-cétose; il s'ensuit un apport de corps gras moindre au niveau du foie, qui produit donc moins de corps cétoniques; ceux-ci sont en outre utilisables par la cellule en raison de la pénétration de glucose dans la cellule, pour amorcer le cycle de Kubs. La cétonémie est de ce fait pratiquement nulle.

De ce fait, la présence d'une insulinémie résiduelle explique cette absence de cétose. Plus l'insulinémie sera faible, plus la cétose aura tendance à apparaître. Ce qui se voit bien dans le cas N° 32, sorte de transition entre le coma hyperosmolaire à insulinémie faible et le coma acido-cétosique insulinoprive

L'hypovolémie créée par la fuite hydrique est responsable du collapsus fréquent. L'hyperosmolarité entraîne un appel d'eau cellulaire vers le secteur extra-cellulaire; il ya pénétration de sodium dans la cellule, fuite des acides organiques cellulaires vers les liquides extra-cellulaires, entraînant une perte hydrique très importante, jusqu'à 20 à 25 % du poids du corps.

Enfin, cette déshydratation sera lourde de conséquences pour le système nerveux, entraînant tous les troubles déjà discrets : notamment, perturbation de la régulation thermique, du centre de la soif et parfois entraînant des troubles cérébraux irréversibles.

La restauration d'une osmolarité normale se fera avec retard au niveau du L.C.R. qui devient alors très hypertonique par rapport au plasma. Il en résultera un appel d'eau, créant une hyperpression méningée, souvent néfaste.

TRAITEMENT

Le but du traitement est la correction de l'hyperosmolarité. Il faut donc corriger la déshydratation. Alors que dans l'acido-cétose, le trouble fondamental est l'absence d'insuline, ici, c'est la déshydratation qu'il faut corriger en premier.

I - LA REHYDRATATION

Elle doit être massive, hypotonique. La meilleure solution est l'ingestion d'eau par voie buccale, mais il faut que le malade soit conscient et qu'on le force à boire très souvent puisque son centre régulateur de la soif peut être perturbé.

Comme on ne peut injecter de l'eau distillée dans les veines en raison du risque d'hémolyse et qu'il n'existe guère d'autres voies pratiques d'administration (sous-cutanée ?, intra-péritonéale ?), on a recours à des solutions seulement légèrement hypotoniques. Il n'y a pas intérêt à apporter du sodium car le capital sodique de l'organisme est sensiblement normal; le majorer, c'est créer un risque de surcharge. Par contre, on peut apporter du glucose qui sera capté par la cellule si on administre de l'Insuline; on fait donc souvent des solutés glucosés hypotoniques à 2,5 % en mélangeant

500 cc de sérum glucosé isotonique
à 500 cc d'eau bidistillée

Quant à la quantité d'eau à apporter, elle est considérable, et il faut tabler au départ sur des perfusions de l'ordre de 10 litres par 24 heures pour rétablir rapidement un capital hydrique satisfaisant. La méthode de ROMANI (39) indiquant la quantité d'eau manquante calculée d'après la pression osmotique donne pour les 4 cas

cas N° 37 : 9 litres - oSm = 364
cas N° 38 : 13 litres - oSm = 408
cas N° 39 : 9,5 litres - oSm = 368
cas N° 40 : 11 litres - oSm = 379

Il a ici de la valeur puisqu'il n'y a pas de pertes de sodium ou très peu.

2 - L'INSULINOTHERAPIE .

Est le second volet de la thérapeutique. Mais là, la prudence s'impose. On a vu, à propos de l'acido-cétose que des fortes doses d'insuline n'entrainaient qu'une faible correction de l'hémoconcentration plasmatique et que, à l'inverse, une faible posologie permettait un remplissage vasculaire rapide.

Il en est de même là : de fortes doses d'Insuline vont faire rentrer une grande quantité de glucose dans la cellule, mais avec lui de l'eau, accroissant l'hypovolémie déjà manifeste, risquant d'entraîner un collapsus iatrogène irréversible.

Il y a donc intérêt à user de doses modérées, surtout dans les cas avec forte tendance au collapsus : IO unités en sous-cutanée toutes les heures, par exemple, en augmentant les doses si besoin, lorsque la protidémie indiquera une recharge plasmatique suffisante.

3 - LA CORRECTION DE LA KALIOPENIE

Est indispensable tout au long de la réanimation, puisque le potassium retourne vers les cellules et que l'Insuline augmente cette pénétration cellulaire. On se rappellera les règles de prudence, dans son administration, déjà vues à propos de l'acido-cétose

4 - LE COLLAPSUS ENFIN .

Ne semble pas justifier l'emploi de solutés isotoniques salés, qui augmentent en fait l'osmolarité. Il faut plutôt faire appel aux vasopresseurs, en perfusant rapidement les solutés hypotoniques ou isotoniques glucosés. L'insulinothérapie est là peu recommandée et bien délicate à manier.

CONCLUSION RAPIDE .

Le premier geste thérapeutique est de faire un diagnostic précoce, et de se garder d'administrer des perfusions sans diagnostic précis, de telles perfusions augmentant le plus souvent l'hyperosmolarité.

COMA PAR ACIDOSE LACTIQUE

L'acidose lactique réalise un tableau de coma avec acidose sans cétose . Il n'a pas été observé de tels cas dans le service au cours des six dernières années : ceci confirme une des caractéristiques de cette acidose spéciale, qui est d'être rare.

ETUDE CLINIQUE

ETIOLOGIE

L'acidose lactique survient essentiellement chez le diabétique . Sur les 46 cas étudiés par Tranquada (80), il y a 28 diabétiques . Azerad(71) publie 7 cas, survenant tous chez des diabétiques . Mais il ne semble pas que le trouble glycorégulateur soit en lui-même responsable de l hyperlactacidémie . Dans la plupart des cas, on trouve une cause déclenchante associée .

Les surcharges en acide lactique exogène sont rares : alimentation par le lait acidifié chez le prématuré ; transfusions abondantes avec du sang longtemps conservé, les hématies déversant de l'acide lactique dans le plasma . On observe de tels cas lors du traitement de grands chocs, ou lors de circulation extra-corporelle .

Les acidoses lactiques sont souvent secondaires à une anoxie tissulaire . Soit en raison d'un trouble hémodynamique généralisé : asystolie, Osler, Infarctus du myocarde (53), choc traumatique ou endotoxinique, arret cardiaque, avec massage externe . Soit en raison d'une ischémie localisée : garot, embolie artérielle d'un membre, infarctus mésentérique, pancréatite, avec lors de la reprise de la circulation, un apport d'acide lactique provenant de la zone longtemps ischémiée . Soit encore, anoxie d'origine respiratoire : insuffisance respiratoire aiguë, anesthésie mal ventilée, embolie pulmonaire massive .

Un troisième ordre de cause semble être représenté par les affections hépatiques glycogénose (avec déficit de la glucose-6-phosphatase), cirrhose, ingestion massive d'alcool, nécroses hépatiques importantes
L alcalose gazeuse est aussi, de façon un peu paradoxale,responsable d'hyperlactacidémie, ceci recoupant les expérimentations diverses .

En fait, assez souvent, aucune des causes déclenchantes citées ci-dessus n'est retrouvée ; l'acidose lactique est dite "essentielle" , elle serait plus sévère,se terminant en général par la mort

Chez le diabétique, chez qui on a décrit les cas les plus nombreux, on retrouve souvent une des circonstantes déclenchantes déjà vues, mais aussi des épisodes de déséquilibre du diabète : hyperglycémie avec ou sans cétose, accidents hypoglycémiques, voire au décours d'un jeune prolongé pour cure d'amaigrissement .

Enfin, et surtout, la fréquence de la prise de biguanides chez les sujets diabétiques faisant une acidose lactique, a fait soulever beaucoup de discussions . Après les observations de Bernier, Philippson, Tranquada et Young, ce sont 7 nouveaux cas publiés par Azerad(53)
Rares sont les cas d'acidose lactique par rapport au nombre très important de diabétiques traités par les biguanides . Certes Azerad avait montré que la lactacidémie à jeun, ou après un exercice musculaire, chez un sujet sain, n'était pas modifiée par la prise de biguanides . L étude de Debry et Anziani (57) apporte cependant des données très intéressantes .
Pour ces auteurs, la lactacidémie à jeun des sujets sains est de 16 à 20 mg/100 ml, augmentant un peu après 50 ans . Chez le diabétique équilibré par le Metformin (Glucophage*), elle est identique à celle du sujet sain (16,90 mg à 19,75 mg) . Chez les sujets non équilibrés (en considérant comme équilibrés, les sujets à glycosurie inférieure à 10 g par 24 h , et à cycle glycémique toujours inférieur à 2,50 g/l), elle est légérement supérieure (20,49 mg à 24,80 mg) . Par contre, la lactacidémie monte nettement chez les sujets diabétiques atteints d'insuffisance cardio-respiratoire, ou rénale (29,21 mg à 57,78 mg)

Ainsi, ce n'est pas tant la prescription de biguanide, mais l'état général associé qui semble avoir le plus d'influence sur la lactacidémie à jeun . Cependant, on peut difficilement nier la fréquence particulière de l'acidose lactique chez les sujets traités par les biguanides

AGE

L'âge moyen des malades est entre 60 et 75 ans, mais on a décrit des cas survenant chez des enfants de 18 mois, et Barta(55) a publié un cas chez une petite diabétique de 13 ans, soumise à un traitement par l'insuline .

ASPECT CLINIQUE

L'état clinique du malade est assez proche de celui rencontré au cours de l'acido-cétose diabétique . Le malade est en général comateux, dans un coma plus ou moins profond, d'apparition plus ou moins rapide, avec abolition des réflexes ostéo-tendineux, mais sans signe de Babinski . Cependant, là aussi, la conscience peut être conservée jusqu'au collapsus terminal, ou bien on ne constate qu'une légère somnolence .Il existe une respiration de Kussmaul, caractéristique d'une acidose .
La deshydratation est le plus souvent nette, et intéresse autant le secteur intra- que le secteur extra-cellulaire . L'hypotension est fréquente, mais non constante : cependant, c'est généralement par un collapsus subit irréversible que se terminent les épisodes mortels .

Devant ce tableau, auquel s'ajoutent parfois les phénomènes cliniques induits par les circonstances déclenchantes, on pratique les examens systématiques chez un diabétique, tant sanguins qu'urinaires
L'acidose métabolique est intense : le pH est profondément abaissé à 7,10 , pouvant descendre jusqu'à 6,65 ; les bicarbonates sont effondrés à 4 voire 2 mEq/litre
Il n'y a pas de modifications électrolytiques particulières : la natrémie est peu modifiée : 129-145 mEq/ litre selon Azerad(53) ; Kaliémie élevée : 4,4 à 7,1 mEq/l ; la chlorémie est basse : 81 à 106 mEq, plus basse que dans l'acido-cétose en moyenne.
Mais la glycémie est normale, ou peu élevée, la cétonurie inconstante ou nulle, de

même que la cétonémie, qui ne peut en aucun cas expliquer l'acidose .

Au total, devant ce tableau bizarre, il faut calculer les deux colonnes : anionique et cationique, et on constate un trou anionique important . Ce trou anionique est comblé en grande partie par le taux d'acide lactique dosé, et partiellement aussi par l'acide pyruvique

A titre d'exemple seront citées deux observations empruntées à Azerad .

Cas n°1 : Na : 133 mEq/l
K : 4,7 mEq
Cl : 88 mEq
CO_3H^- : 4 mEq .

Le trou anionique est de 31 mEq/litre : le dosage de la lactacidémie montre un taux de 31 mEq/litre

Cas n°2 : Na : 136 mEq
K : 4,4 mEq
Cl : 106 mEq
CO_3H^- : 4 mEq .

Le trou anionique calculé est de 19 mEq/litre ; le dosage de la lactacidémie montre un taux à 17,6 mEq, et celui de la pyruvicémie un taux de 0,42 mEq/litre (normales 0,12 mEq/litre) .
L'azotémie est le plus souvent élevée, traduisant là aussi une insuffisance rénale fonctionnelle . Enfin, Sudré et Denis (54) signalent l'augmentation du taux de la lactico-deshydrogénase plasmatique à 902 unités .

VOLUTION

L'évolution est le plus souvent mortelle, malgré la thérapeutique par choc irréversible . Les divers auteurs signalent la résistance spéciale à l'alcalinisation de cette acidose, nécessitant de très fortes doses de bicarbonates ; enfin, même lorsque l'acidose et les principaux désordres sont corrigés, il se produit souvent des décès subits, sans qu'une cause précise puisse être retrouvée (71) .
Pour les cas qui n'ont pas été mortels, l'équilibration du diabète est ensuite facile.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'acide lactique est le terme de la glycolyse anaérobie . Cette glycolyse anaérobie aboutit à la formation d'acide pyruvique, qui est repris par le cycle de Krebs, par la formation d'acétyl-co-A, cette dernière phase se faisant uniquement en aérobiose

La réaction pyruvate = lactate se fait par couplage de la transformation de $DPNH^-$ en DPN (ou NAD) . Le lactate formé pouvant être retransformé en pyruvate, sous l'influence de la lactico-deshydrogénase . L'équilibre se fait suivant une loi d'action de masse, et le rapport : $\frac{\text{lactate}}{\text{pyruvate}}$ est normalement de 10 . On pourrait écrire :

$$\text{Lactate} = \text{Pyruvate} \times \frac{(DPNH^-) \times (H^+)}{(DPN)}$$

Le lactate formé principalement au niveau du muscle squelettique et du foie, accésoirement dans les autres tissus, passe vers les milieux extra-cellulaires, et le sang sous forme ionisée, ce qui entraîne une acidose, normalement tamponnée par les bicarbonates . Le lactate est ensuite remétabolisé au niveau du foie (en pyruvate, pour entrer soit vers la glycolyse aérobie, soit vers la synthèse du glycogène), ou au niveau du muscle (où il sert à la synthèse du glycogène), ou au niveau du myocarde qui en catabolise de grandes quantités .

Comment explique-t-on l'accumulation de lactate ?

Huckabee(79) a particulièrement étudié la physiopathogénie de cette affection, et distingue plusieurs types de troubles

Dans un premier type, l'augmentation des lactates résulte de l'augmentation des pyruvates : autrement dit, il s'agit d'un excès de production . Ceci se verrait dans l'alcalose respiratoire, en cas d'accélération du métabolisme hydrocarboné (administration de glucose et d'insuline), en cas d'anomalie du métabolisme telle qu'on en rencontre dans les glycogénoses, en cas d'inhibitions de la néoglycogénèse,

en cas d'obstacle à l'oxydation de l'acide pyruvique . Dans tous ces cas, le rapport lactate / pyruvate reste normal

Dans un second type d'affections, la lactacidémie résulte d'une déviation vers la droite de la réaction catalysée par la lactico-deshydrogénase, en raison de l'augmentation du rapport $DPNH^-$ / DPN . Ce dernier rapport est augmenté dans tous les cas où l'oxydation du $DPNH^-$ ne peut se faire, par transfert de l'hydrogène vers l'oxygène moléculaire . Ce sont tous les cas des insuffisance d'oxygénation cellulaire Ici, le rapport lactate / pyruvate est augmenté, et c'est ce qu'on rencontre le plus fréquemment .

Enfin, l'absence ou la carence en lactico-deshydrogénase peut entraîner à elle seule une lactacidémie accrue, par impossibilité de la réaction d'équilibre vers le pyruvate . C'est ce qu on rencontrerait dans l'intoxication alcoolique massive . (80)

Comment comprendre le rôle joué par les biguanides ?

On ne sait encore quel est le mécanisme intime de leur action hypoglycémiante . Pour certains, la propriété essentielle serait d inhiber la néoglucogénèse hépatique et rénale, à partir de l'acide pyruvique, et l'accumulation de pyruvates qui en résulterait, entrainerait une lactacidémie augmentée . (type n°1) . Pour d'autres, le blocage cellulaire se ferait au stade de l'oxydation de l'acide pyruvique (type n°1 aussi) . Quoiqu'il en soit, le rapport lactate / pyruvate devrait alors être normal ce qui est infirmé par la clinique

D'autres auteurs expliquent l'action hypoglycémiante des biguanides par une augmentation de la glycolyse anaérobie, elle-même secondaire au blocage de la respiration cellulaire, et de la phosphorylation oxydative . Deux conséquences : tout d'abord, le blocage d'un tel système entraîne une augmentation du rapport $DPNH^-$ / DPN, et par voie de conséquence une augmentation du rapport lactate / pyruvate, nettement supérieur à 10 . Deuxièmement, l'acide pyruvique ne pouvant rentrer dans le cycle de Krebs (absence de phosphorylation oxydative) s'accumule, entraînant une formation accrue d'acide lactique .

Une insuffisance hépatique ou rénale, qui augmenterait le taux sanguin des biguanides, une oxygénation cellulaire précaire précipitant le déficit d'oxydo-réduction , seraient autant de facteurs favorisant la formation d'une acidose lactique .

TRAITEMENT

Deux types de traitement sont à opposer .

Un traitement purement symptomatique, alcalinisant : solutés bicarbonatés, T.H.A.M. pour maintenir le pH dans les limites compatibles avec la vie, en attendant la cessation de la production cellulaire d'acide lactique .
Des tentatives d'alcalinisation par dialyse péritonéale ou rein artificiel ont été parfois entreprises, sans apporter un progrès net par rapport aux thérapeutiques classiques .

Un traitement à visée étio-pathogénique
La correction rapide de l'anoxie cellulaire est essentielle, par une réanimation respiratoire et vasculaire correcte en évitant des erreurs fréquentes ; ainsi pour rétablir une pression artérielle correcte, il ne faut pas avoir recours aux vasopresseurs, qui agissent par vaso-constriction et favorisent donc l'anoxie tissulaire, ce qui est néfaste ; au contraire, il faut essayer de remplir le lit vasculaire par du sang ou des solutés . Il faut aussi éviter une hyperventilation source d'alcalose gazeuse, qui est responsable d'hyperlactacidémie .

Les tentatives d'administration d'un oxydant ont fait appel au bleu de méthylène IV, mélangé au sérum bicarbonaté, à la dose de 1,5 à 5 mg/kg de poids ; in vitro, ce corps oxyde le $DPNH^-$ en acceptant l'ion H^+, il pourrait donc induire une amélioration du rapport : $DPNH^-$ / DPN, et de ce fait une diminution de la formation de lactate Granquada(80) a traité ainsi 5 malades, améliorant chaque fois la lactacidémie, mais il ne sauve qu'un malade . Le problème thérapeutique reste donc entier .

RESUME

L'origine de ce travail est dans l'observation de 40 cas de désordres métaboliques graves chez le diabétique

Grâce à l'analyse de 35 cas d'acido-cétoses graves , il a pu être défini une attitude pratique, pour traiter cette affection grave, dont l'étiologie majeure reste le manque de surveillance correcte du diabète, et l'inadaptation du traitement en des circonstances particulières .

L'examen clinique du malade à son entrée est essentiel . Plusieurs points sont intéressants à noter : tout d'abord, l'absence de signes en faveur d'une hypoglycémie, même si la glycosurie est massive . Ensuite, il faut étudier le rythme respiratoire, qui est ample et rapide en cas d'acidose . Cette dyspnée empêche le malade de répondre aux questions lorsqu'il est conscient . Enfin, il faut noter l'état d'hydratation du sujet, avec la prise de la tension artérielle, l'appréciation du pli cutané, et de la sécheresse des muqueuses . Il faut rattacher à l'examen clinique la glycosurie, la cétosurie qui massives, affirment la poussée de cétose ; l'absence d'albuminurie importante élimine une insuffisance rénale sévère ; l'E.C.G permet de juger de la kaliémie . Sur ces seules constatations cliniques, on peut déjà instituer le traitement .

Les examens usuels apportent beaucoup de renseignements . La réserve alcaline ou le pH apportent la preuve de l'acidose ; si l'importance de celle-ci ne correspond pas exactement à la gravité du cas, elle a un retentissement immédiat qui peut être important . Avec la chlorémie, elle permet de juger de l'importance des vomissements, et de calculer le trou anionique . Le dosage semi-quantitatif des corps cétoniques dans le sang devrait être systématique, car de réalisation simple : il permet de mieux apprécier la gravité du désordre . La réserve alcaline permet encore de juger à sa vraie valeur la kaliémie, et de dépister ainsi les hypokaliémies précoces . La

natrémie basse fréquement est un témoin de la déshydratation. Le taux des prot[illegible] permet de juger de l'importance de l'hémoconcentration, et donc du risque de collapsus notamment lors de l'emploi de fortes doses initiales d'insuline. On a vu que l'urée traduisait, outre une insuffisance rénale fonctionnelle, l'importance de l'hypercatabolisme. La glycémie, enfin, est citée en dernier, ayant peu d'importance au début de la réanimation

Cette étude permet aussi de tracer les grandes lignes de la réanimation. La surveillance clinique minutieuse, et l'analyse d'urine pratiquées régulièrement toutes les demi-heures constituent la base indispensable à un traitement correct. L'insulinothérapie en est l'arme essentielle : utilisée par voie sous-cutanée, elle doit être administrée de façon intense au début, sauf en cas de collapsus : 50% de la dose totale en 3 heures. Ensuite, elle doit être donnée plus prudemment en se référant à la glycosurie et à la cétosurie. Cette dernière disparait en moyenne en 12 heures : il ne faut administrer alors que l'insuline à action rapide nécessaire pour attendre le retour rapide à l'insuline à action retard utilisée habituellement par le malade.

La réanimation hydro-electrolytique est la seconde arme thérapeutique. Isotonique, au début, à base de solutés salés, elle doit être intensive pour lutter contre la tendance au collapsus : perfuser 750 à 1000 cc de sérum bicarbonaté, puis 1000 à 1250 cc de sérum physiologique dans les 3 premières heures, parait être une assez bonne méthode. Il s'agit ensuite d'apporter du glucose, du potassium et du sodium de façon hypotonique, en raison de l'hyperosmolarité fréquente. On pourrait prévoir, par exemple, la perfusion de 4 litres de sérum glucosé à 5%, avec 4 g de chlorure de sodium par litre, et 3 g de chlorure de potassium, ceci pour les 21 heures suivantes. Enfin, dès que la malde cesse de vomir (au bout de 6 heures environ), il faut lui faire prendre des boissons abondantes (2-3 litres), faites de jus de fruits, cafés au lait bien sucrés, potages bien salés, qui apportent des quantités appréciables de potassium, de glucose ou de sodium

Si on obtient ainsi rapidement la guérison, il convient de continuer à donner du potassium dans les jours suivants, ainsi qu'un régime protidique riche, pour réparer les dommages du catabolisme intense induit par la carence en insuline.

C'est grosso modo suivant ce schéma qu'on été guéris de leur poussée d'acido-cétose

les 35 malades de cette série. Il y eut cependant un décès, chez une femme porteuse d'un coma mixte, acido-cétosique et hyperosmolaire, sans doute en rapport avec une hyperkaliémie iatrogène. Cette faible mortalité indique bien le danger maintenant réduit de l'acido-cétose, mais sa réanimation nécessite une surveillance constante de l'infirmière et du médecin.

A la suite de ces accidents acidocétosiques, a été présentée une observation de forte cétose avec alcalose, nécessitant pour sa guérison des doses d'insuline voisines des doses rencontrées au cours des 35 épisodes cités plus haut. Cette alcalose semble être la conséquence d'une déplétion chlorée très importante, provoquée par l'Edécrine, et des vomissements particulièrement abondants, entraînant une alcalose par fuite d'acides. L'évolution clinique de cette observation montre bien le rôle néfaste de perfusions superflues de solutés bicarbonatés, mais aussi la relative bénignité d'une alcalose métabolique par surcharge de bases. En outre, elle montre l'importance de la thérapeutique insulinique.

L'étude du coma hyperosmolaire a été faite à propos de 4 observations. Elle montre le rôle primordial joué par le rein, au cours de cet accident original, provoqué vraisemblablement par une défaillance de la sécrétion d'insuline. Celle-ci n'est cependant pas totale, et l'insuline sécrétée ne permet pas l'apparition de cétose. Il ne s'agit que de la réaction du rein à une polyurie osmotique, entretenue par l'hyperglycémie.

L'étude des 4 observations montre que l'hyperglycémie est toujours importante, alors qu'une cause de deshydratation n'est pas toujours retrouvée. Par contre, on retrouve souvent des circonstances favorisant une hyperglycémie : absorption massive de sucre (cas n°40), ou traitement intensif par les corticoïdes (casn°39). En fait, toute circonstance perturbant l'équilibre précaire entre l'insuline et la glycémie peut provoquer un coma hyperosmolaire : deshydratation massive augmentant la glycémie par hémoconcentration, apport inconsidéré de sucre, emploi d'hormones hyperglycémiantes, une défaillance des centres osmo-récepteurs venant peut-être se surajouter à ces

troubles. L'absence de cétose explique le retard de l'apparition de phénomènes cliniques patents ; cependant, l'observation n° 39 montre que la création d'une hyperosmolarité peut être rapide .

L'évolution est souvent mortelle, soit en raison de l'hyperosmolarité même, soit en raison des complications engendrées par l'hyperosmolarité, notamment au niveau du pancréas (2 pancréatites dans les 4 observations) . Le collapsus irréversible est souvent d'apparition brutale .

Le traitement de l'hyperosmolarité se résume à l'apport d'eau pure, en grandes quantités, apport délicat à réaliser chez un malade comateux . L'étude des 4 cas montre la nocivité de l'apport de sodium de façon intempestive . L'insuline est indispensable, mais doit être maniée prudemment, notamment en cas de collapsus .

L'étude de l'acidose lactique, enfin, a été rapide, puisqu'il n'y avait pas d'observations à présenter . Cette acidose lactique résulte de la formation accrue de lactates, au niveau cellulaire, en raison de la non-utilisation des pyruvates . Le rôle favorisant des biguanides semble bien être démontré, bien que le mécanisme intime de leur action reste imprécise . Les circonstances déclenchantes de l'acidose lactique (notamment l'insuffisance respiratoire ou cardiaque) sont autant de contre-indications à l'emploi de ces drogues . Enfin, la thérapeutique de cette acidose métabolique reste bien décevante : les tentatives de traitement par les oxydants ou la dialyse n'étant que rarement couronnées de succès .

X+X+X+X+X+X+X+X+X+X+X+X

CONCLUSION

Ainsi le diabétique est encore à la merci d'accidents aigüs parfois très dangereux.

L'acidose lactique presque toujours mortelle, le coma hyperosmolaire souvent fatal, sont des affections redoutables. Le premier trouble est une rareté, dont on s'explique mal encore la survenue; mais le second, relativement fréquent, mérite que le médecin praticien le connaisse mieux, en fasse ainsi le diagnostic plus tôt; il mérite que l'interne de garde y attèle tout son savoir, pour corriger ce désordre de façon progressive et sûre. Il en résulterait certainement une amélioration du pronostic.

L'acido-cétose reste un accident très fréquent, malgré tous les efforts d'éducation du diabétique. Il faudrait qu'il n'y ait plus de caractériels ou de débiles moyens; il faudrait un équilibre personnel du patient, sans périodes d'incertitude, une surveillance constante sans une journée de négligence, un entourage vigilant sans en devenir odieux. Une telle perfection pour un traitement quotidien astreignant et monotone est sans doute impossible.....

Cette étude montre cependant que le danger mortel provoqué par une perturbation métabolique aussi considérable est en définitive réduit, à condition que le malade soit dirigé rapidement vers un centre spécialisé.

La répercussion des épisodes cétoniques sur les complications dégénératives n'a pu être ici précisée. La rétinopathie, la néphropathie et les autres artériolopathies et névropathies engendrées par le désordre de la glycorégulation, apparaissent de plus en plus comme la grande complication du diabète, et leur prévention à défaut de leur guérison comme le problème thérapeutique majeur posé aux diabétologues de notre époque.

BIBLIOGRAPHIE

1 - H LESTRADET
Acidocétose et Coma diabétique
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Glandes, Fasc 10508 A 70

2 - R ASSAN, Ph AUBERT, G TCHOBROUTSKY et M DEROT
Analyse de 154 cas d acido-cétoses graves chez le diabétique (1963-1967) : expérience d un centre urbain de traitement d urgence du coma diabétique .
Presse Médicale, 8 mars 1969, 77, n° 12, pp 423-426

3 - P MICHON, A LARCAN, P VERT
Etude biologique de l'acido-cétose diabétique non traitée
La Revue du Praticien, XII, 1èr Janvier 1962, pp 35-44

4 - M DEROT, G TCHOBROUTSKY
Traitement de l'acidocétose grave et du coma diabétique
La Revue du Praticien, XII, 1èr janvier 1962, pp 47-60

5 - M DEROT
Le Syndrome humoral du coma diabétique
Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu (Paris) 1961,pp 101-112

6 - R PERELMANN
Coma diabétique
Questions d'Internat, Maloine, fasc 25

7 - J B FIELD
Observations concerning a humoral insulin antagonist during diabetic ketosis
Diabetes VII, nov-déc 1958, pp 433-438

8 - J SCHWARTZ, R BLOCH, A WERYHA
Aldostéronurie et corticoïdémie au cours de l'acidose diabétique
Pathologie et Biologie , janv 1959, pp 148 - 152

9 - R ASSAN, G TCHOBROUTSKY
La Cétogénèse
Gazette Médicale de France, 75, n° 12, 25 av 1968, p 2543-2562

10- E AZERAD, H LESTRADET
Etudes sur la cétose et l'acidocétose diabétique : définition et limites du coma diabétique, éléments d'une terminologie
Semaine des Hopitaux de Paris, 22 oct 1952, pp 3139-3149

11- L KENNETH, ZIERLER, D RABINOWITZ
Effect of very small concentrations of insulin on forearm metabolism . Persistence of its action on Potassium and free fattys acids without its effect on glucose
J. of Clinical Investigation, 43 , n° 5, 1964, pp 950-961

12- Ch SHAW Jr; G E HURWITZ, M SCHMUKLER
A clinical and laboratory study of insulin dosage in diabetic acidosis : comparison with small and large doses
Diabetes, janv-fev 1962, pp 23-30

13- H MÜLLER
Die Koma-diabeticum Therapie des praktischen Arztes
Praxis , 17 nov 1966, pp 1324-1330

14- D P HENRY, R BRESSLER
Serum insulin levels in non-ketotic hyperosmotic diabetes mellitus
The American J. of the medical sciences sept 1968, pp 150-154

15- J B POSNER, Fr PLUM
Spinal fluid pH and neurologic symptoms in systemic acidosis
The New England Journal of Medicine Sept. 1967, pp 605- 613

16- Ph FELIG
Glucagon : physiologic and diabetogenic role
The New England Journal of Medicine, Juil 1970, p 149

17- G TCHOBROUTZKY, R ASSAN, G ROSSELIN, M DEROT
Taux plasmatique de l'hormone somatotrope chez les diabétiques. Premiers résultats de déterminations à jeun, au repos et après administration d'arginine ou d'insuline
Société d'endocrinologie, 1966, 27, pp 766-775

18- C van YPERSELE DE STRIHOU
La Régulation rénale de l'équilibre acido-basique : acquisitions nouvelles
Actualités néphrologiques 1964, pp 93-105

19- J D ROMANI
Diabète et Rein
Cahiers du Collège de Médecine, 1967, n° 8, pp 127-140

20- E MOLLET, Ch FONTANELLE, G DEBRY, M BOULANGE
Altérations des fonctions tubulaires dans la néphropathie diabétique : étude de l'élimination rénale des ions H^+ .
Société de Néphrologie : scéance du 8 nov 1969, pp 402-409

21- J CHLEBOWSKI, A KALICINSKI et coll.
Influence de l'insuline et de la vasopressine sur la répartition du sodium dans les tissus
Journées annuelles de diabétologie de l'Hotel-Dieu 1968, pp 125-131

22- A KALICINSKI, Z KALICINSKA, et coll
Influence de l'insuline et de la vasopressine sur la répar[illegible]
du potassium dans les tissus
Journées annuelles de diabétologie de l'Hotel Dieu,
1968, pp 133-137

23- E AZERAD, J LUBETZKI, J DUPREY, D FRIEDLER
Etude de la sécrétion insulinique au cours de perfusions de g[illegible]
cose chez des sujets normaux et diabétiques : essai de déter[illegible]
tion d'un coefficient d'efficacité du couple insuline-gluco[illegible]
Journées annuelles de diabétologie de l'Hotel-Dieu,
1969, pp 157-177

24- E AZERAD
Biochimie de l'insuline
Pathologie et Biologie, 1965, n°21-22, pp 1103-1117

25- Ph CAILLAT
A propos d'un cas de coma diabétique inaugural avec rémission
du diabète après cholécystectomie
Thèse . Paris 1965

26- R A ARKY, D HURWITZ,
The therapy of diabetic ketoacidosis
The New England Journal of Medicine
Mai 1966, ,n° 20, pp 1135-1137

27- R G SINGER, R C DEERING, J K CLARK,
The acute effects in man of a rapid intravenous infusion of
hypertonic sodium bicarbonate solution . Changes in respiration
and output of carbon dioxide
Journal of Clinical Investigation, 1956, pp 245-253

28- R MOULIAS, J BEDROSSIAN, J.C.TARDY et JLOEFER
Coma diabétique hyperosmolaire avec adipsie transitoire et neuro-
pathie diabétique aiguë régressive,
Annales de Médecine Interne, avril 1970, n°4, pp 463-466

29- Ph REVILLE, F KUNTZMANN, J M BROGARD, et coll
L'élimination urinaire du chlore et du sodium au cours des comas
hyperosmolaires, sans acidocétose, chez les diabétiques : déduc
tions thérapeutiques :
Pathologie et Biologie, juin-juillet 1969, pp 551-558

30- M DEROT, R ASSAN, G ROSSELIN, G TCHOBROUTSKY
Comas par hyperosmolarité chez les diabétiques
Journées annuelles de diabétologie de l'Hotel-Dieu,
1964, pp 49-64

31- M BLUM, G TUDOR et coll de Jassy (Roumanie)
Le mécanisme de la compensation rénale dans le diabète sucré adaptation de l osmolarité urinaire ; expérimentation clinique physiologique, étude de 75 cas .
Semaine des Hopitaux de Paris, 1970, n° 17, 1157-1160

32- G TCHOBROUTSKY, G COLLIN, G ROSSELIN
Le métabolisme du glucose dans l insuffisance rénale
Société de néphrologie : scéance du 4 nov 1967 in
Journal d urologie et de néphrologie, 1968, n°4-5,p293-308

33- B ANTOINE, D PATTE, R BARCELO
Conséquences rénales du manque de potassium
Actualités néphrologiques 1962, pp 67- 97

34- I KRAKOBSKY , KAUFMANN, R MILANO
Insulinoresistencia en la acidosis y coma diabeticos : elevados requerimientos de insulina . Casuistica
Revista Clinica Española, 1969, 15 mars, pp 529-532

35- J LEMENAGER, J C CHITON, J TESTARD
Coma hyperosmolaire chez le diabétique .
Semaine des Hopitaux de Paris, 14 déc 1965,n°52, pp 3006-3014

36- J C CHUITON
Contribution à l'étude du coma hyperosmolaire chez le diabétique à propos d'une observation .
Thèse Paris, 1965, n° 362

37- M PLAUCHU, G POUSSET, J ROLLET, B VEYRE
Revue rétrospective et réflexions à propos de 80 acidocétoses
Lyon Médical 1970, n°4, pp 225-236

38- M DEROT, G TCHOBROUTSKY
L'acidocétose diabétique : facteurs déclenchants, évolution et mortalité dans 153 observations consécutives
Presse Médicale, 19 oct 1963, pp 2017-2020

39- J D ROMANI
Le coma diabétique
Gazette des hopitaux, 2o déc 1965, pp 1567-1584

40- F DAUCHY, P PROTIN, R ASSAN, P FABIANI
Evolution du glucose, des acides gras, du glycérol dans 10 acidocétoses diabétiques graves traitées
Gazette Médicale de France, 77, pp 2653-2658

41- J PETITE, A HANY, R S MACH
Le coma hyperosmolaire du sujet non diabétique
Schweiz Med Wschr, 99, 1969, pp 140-144

42- D K Mc CURDY
Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic diabetic coma
Medical Clinics of North America, 54, mai 1970, pp 683-699

43- E GASCARD, L GALINIER, P DELPUI, A M ABIGNOLI
Coma diabétique hyperosmolaire avec hyperammoniémie (à propos de deux cas)
Marseille Médical , 1970, n° 5, pp 403-408

44- G G DUNCAN, R J GILL
Clinical value of a simple qualitative test for plasma acetone in diabetic coma
Diabetes, sept-oct 1953, pp 353- 357

45- D HURWITZ
Hypoglycemic and hyperglycemic coma
Surgical clinics of North America, avr 1968, pp 361-370

46- F POTTON, J JANIN, F COING, P CHOLLAT-NAMY
Le coma hyperosmolaire chez le diabétique
Revue lyonnaise de médecine Janv 1969, pp 49-59

47- R J DI BENEDETTO, J A CROCCO, J.L SOSCIA
Hyperglycemic nonketotic coma
Arch Intern Med Juillet 1965, pp 74- 82

48- G TCHOBROUTSKY, R ASSAN, M DEROT
Acido-cétose diabétique
Revue du Praticien, 1èr déc 1970, pp 5001- 5018

49- M DORNER, F KUNTZMANN, J M BROGARD
Evolution, complications spontanées et induites, pronostic et traitement des accidents acido-cétosiques
Revue du Praticien, 1èr déc 1970, pp 5021- 5037

50- M TUTIN, B GUYGRAND, H BOUR
Le coma hyperosmolaire chez le diabétique
Revue du Praticien 1èr déc 1970 pp 5039-5054

51- G RICHET, R ARDAILLOU, C AMIEL
Equilibre hydro-électrolytique normal et pathologique
Les Précis du Praticien .

52- Ph ARNAUD, M PAILLE, M PLAUCHU
Le coma par hyperosmolarité chez les diabétiques : physiopathologie, déductions diagnostiques et thérapeutiques
Presse Médicale, 24 avril 1971, n) 21, pp 949-952

53- F POTTON, H ROUSSET, F COING, J JANIN
Sur une observation de coma par acidose lactique provoquée chez une diabétique par un infarctus du myocarde
Lyon Médical, 1969, 221, n°6, pp 261- 263

54- Y SUDRE, F DENIS
Coma diabétique par acidose lactique avec hyperosmolarité
Bordeaux Médical, fév 1968, n° 2, pp 245-254

55- J BARTA
Milchsaüre-Acidose bei diabetischem Koma
Mschr . Kinderheilk ..1968, 12, pp 608-611

56- M DEROT, R ASSAN, G TCHOBROUTSKY, G ROSSELIN
Comas non acidocétosiques des diabétiques : comas par acidose lactique
Entretiens de Bichat , Médecine 1965, pp 147-152

57- G DEBRY, Mme ANZIANI, CHERRIER, J LAURENT
Etude de la lactacidémie à jeun chez les diabétiques traités par le N-N-diméthylbiguanide
Le Diabète, 1964, pp 241-245

58- E AZERAD, J LUBETSKI, J DUPREY, D FRIEDLER
L'acidose lactique chez les diabétiques (7 observations)
Presse Médicale, 8 nov 1969, pp 1705- 1708

59- E AZERAD, J LUBETSKI
Comas acidosiques sans cétose chez les diabétiques
La Revue du Praticien, lèr déc 1970, pp 5047- 5054

60- J VAGUE, Ph RUBIN
Les accidents hypoglycméiques au cours du diabète sucré
La Revue du Praticien, lèr déc 1970, pp 5057-5064

61- W C WATERS, J D HALL, W B SCHWARTZ
Spontaneous lactic acidosis : the nature of the acid-base disturbance, and considerations in diagnosis and management
The american Journal of Medicin, 1963, 35, pp 781-793

62- J J CONNON
Synalbumin : naturne and physiologic significance
Panminerva medica 1970, pp 239-245

63- J ORGIAZZI, A RUITTON, J BERTRAND
Aspects actuels de la biochimie de l'insuline
Cahiers Médicaux Lyonnais, 10 oct 1967, pp 1987-2002

64- S S KETTY, B D POLIS, NADLER et SCHMIDT
Flux sanguin et consommation d'oxygène du cerveau humain dans le diabète sucré et le coma diabétique
Journ of Clin Investi . Juillet 1948, 27, pp 500-510

65- H C PLATTNER
Le métabolisme du potassium et ses perturbations
Masson , Paris 1954

66- M DEROT, M LEGRAIN,
Le Rein des diabétiques .
Rapport au 33ème congrès français de Médecine
un volume pp 3 - 28 , Masson Paris 1961

67- RUITTON, ORGIAZZI
Methode de doage de l insuline
Cahiers Médicaux Lyonnais, 10 oct 1967, pp 2005- 2012

68- R ASSAN
Symposium sur l'insuline
Gazette Médicale de France 3 fév 1967, pp 1055-1062

69- G GUEST, B MACKLER, H KNOWLES
Les effets de l'acidose sur l action de l'insuline et sur le métabolisme des hydrates de carbone et des minéraux
Diabètes 1953, 1, pp 270 et suiv

70- S B REES, A H SAMYI
Use of tri-hydroxyméthyl-hydroxyméthane (T H A M) in tne management of decompensated diabetic acidosis
IVth Cong Intern Diabetes 1961, 1 , p578

71- E AZERAD, J LUBETSKI
Comas acidosiques sans cétose chez les diabétiques
Revue du Praticien lèr déc 1970, pp 5047-5053

72- E AZERAD, J LUBETSKI, J DUPREY, D FRIEDLER
L'acidose lactique chez les diabétiques
Presse Médicale du 8 nov 1969, pp 1705-1709

73- L PARTA
Milchsaüre Acidose bei diabetischem Koma
Mschr Kinderheilk 1968, 12, pp 608-611

74- M DEROT, R.ASSAN, G TCHOBROUTSKY, G ROSSELIN
Comas par acidose lactique
Entretiens de Bichat 1965, Médecine, pp 147 - 152

79- W E HUCKABEE
Lactic acidosis
American Journal of Cardiology, 1963, 12, p 633

80- R E TRANQUADA, W J GRANT, Ch R PETERSON
Lactic acidosis
Archiv of Internal Medicin, 1966, 117, p 192

81- A M WEISS
Contribution à l'étude de l'acidose lactique chez le diabétique
Thèse Paris 1968

82- G M BERNIER, M MILLER, Ch S SPRINGATE
Lactic acidosis and phenformin hydrochloride
J A M A 1963, pp 43-46

83- S FABRE, Y BRESSON, G BALLON
Correction précoce des pertes de potassium dans la réanimation du coma diabétique
Le Diabète oct-déc 1968, pp 295-298

84- A MIRSKY, J D HERMAN, R H BROH-KAHN
The antikietogenetic action of glucose in the absence of insulin
American Journal of Physiology , 1936, pp 290-296

85- P VECSEI, G DUSTERDIECK
Secretion and turnover of aldosterone in various pathological states
Clin Sciences 1969, 36, pp 241- 256

86- M DEROT, G TCHOBROUTSKY
Traitement de l'acidocétose grave et du coma diabétique
Revue du praticien lèr jav 1962, pp 47-60

87- B SAVOYE, Cl MOLINE, M PLAUCHU
Traitement de l'acidocétose grave chez le diabétique adulte
Journal de Médecine de Lyon , 5janv 1966, pp 3- 10

88- A LARCAN, E M BOULANG, M CALAMAI, F PENEN
A la recherche du mécanisme des comas hyperosmolaires chez le diabétique à propos d'une observation privilégiée
le Diabète 1970, pp 217-219

89- H MEHNERT
Therapie des hyperosmolaren Komas
Deutsche Medizinische Wochenschrift 21 aout 1970, 34, pp 1733-34

90- D W ATCHLEY, R F LOEB
On diabetic acidosis : detailed study of electrolyt balances
J. clinical Investigations 1933, pp 297-326

91- M PLAUCHU, G PIQUET
Evolution et pronostic de l'acidocétose diabétique (100 cas)
Journal de Médecine de Lyon 5 déc 1963, pp 1795- 1807

92- E GASCARD, R VIGNOLI
Les comas chez les diabétiques
Marseille médical, 1969, 106, pp 203-212

93- M B BLOCK, A H RUBENSTEIN
Spontaneous hypoglycemia in diabetic patients with renal insuffisiency
J A M A 14 sept 1970, n° 11, pp 1863- 1866

94- Groupe d'auteurs
Biologie : conférences d'internat .
Masson . 2 tomes .

- * - * - * - * -

VU, le Président de Thèse :

VU et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie
de CAEN :